

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G01N 27/62 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610067025.9

[43] 公开日 2007 年 5 月 9 日

[11] 公开号 CN 1959401A

[22] 申请日 2006.3.31

[21] 申请号 200610067025.9

[30] 优先权

[32] 2005. 6. 29 [33] US [31] 11/172,177

[71] 申请人 安捷伦科技有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 帕特里卡·D·伯金斯

史蒂文·M·费希尔

[74] 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有限公司

代理人 王 怡

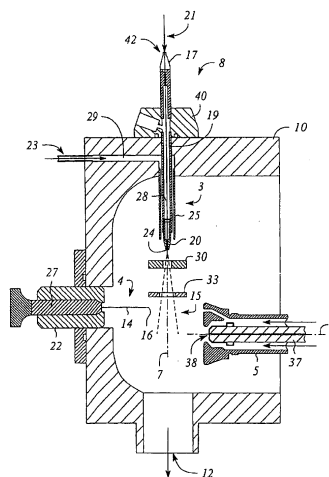
权利要求书 3 页 说明书 22 页 附图 19 页

[54] 发明名称

多模式电离源和筛选分子的方法

[57] 摘要

本发明提供了一种多模式电离源和扫描分子的方法。该装置和方法与质谱仪一起使用。本发明的多模式电离源提供了一个或多个大气压电离源(例如,电喷电离、大气压化学电离和/或大气压光电离),用于电离天然产物和有机分子。还公开了一种使用多模式电离源生成离子的方法。该装置和方法提供了组合离子源的优点,而避免了单个源的固有缺点。在一个实施例中,多模式电离源包括被包围在内部室内的红外线发射器,用于对带电气溶胶进行干燥。ESI/APCI 多模式源可以包括电晕针屏蔽罩和/或辅助电极。



1. 一种用于使用多模式电离源检测复合分析物的方法，包括：
 - (a)将所述复合分析物引入电喷电离源，以生成带电气溶胶；
 - 5 (b)利用邻近所述电喷电离源的红外线发射器对所述带电气溶胶进行干燥；
 - (c)使用在所述电喷电离源下游的大气压电离源电离所述经干燥的气溶胶；以及
 - (d)检测来自所述复合分析物的离子。
- 10 2. 如权利要求 1 所述的方法，其中，所述复合分析物包括天然产物。
3. 如权利要求 1 所述的方法，其中，所述复合分析物包括有机分子。
4. 如权利要求 3 所述的方法，其中，所述有机分子选自由类固醇、利血平和红豆杉醇分子组成的组。
- 15 5. 如权利要求 1 所述的方法，其中，所述大气压电离源是大气压光电离源。
6. 如权利要求 1 所述的方法，其中，所述大气压电离源是大气压化学电离源。
7. 如权利要求 1 所述的方法，还包括：
介于所述电喷电离源与导管之间的第一电极；以及
20 介于所述第一电极和口之间的第二电极，用于将离子朝向所述口导向。
8. 如权利要求 1 所述的方法，其中，所述红外线发生器包括位于围壁内的红外线灯。
9. 如权利要求 8 所述的方法，其中，所述围壁被配置为将从所述红外线灯生成的热约束在所述围壁内，并且所述围壁包括邻近导管的口的出口。
- 25 10. 如权利要求 1 所述的方法，其中，所述红外线发射器以约 2 到 6 微米之间的波长发射辐射。
11. 如权利要求 1 所述的方法，其中，所述电喷电离源具有纵轴，并

且导管具有纵轴，并且其中，所述电喷电离源的纵轴基本与所述导管的纵轴正交。

12. 一种使用多模式电离源从复合分析物生成离子的方法，包括：

(a)通过电喷电离生成带电气溶胶；

5 (b)将所述带电气溶胶暴露给红外线辐射，所述红外线辐射对所述带电气溶胶进行干燥；

(c)使用大气压电离源进一步电离所述带电气溶胶；以及

(d)检测来自所述复合分析物的离子。

10 13. 如权利要求 12 所述的方法，其中，所述大气压电离源是大气压光电离源。

14. 如权利要求 12 所述的方法，其中，所述大气压电离源是大气压化学电离源。

15. 如权利要求 12 所述的方法，还包括：

(e)使用电极将所述带电气溶胶向下游导向。

15 16. 如权利要求 15 所述的方法，还包括：

(f)将所述带电气溶胶约束在围闭区域中，使其暴露给所述红外线辐射。

17. 一种使用包括电喷电离源和大气压化学电离源的多模式源筛选来自复合分析物的离子的方法，包括：

20 (a)使用电喷电离源生成带电气溶胶；

(b)利用具有屏蔽罩的电晕针产生放电；以及

(c)将所述带电气溶胶暴露给所述放电。

18. 如权利要求 17 所述的方法，还包括：

(d)对由所述电喷电离源生成的所述带电气溶胶进行干燥。

25 19. 如权利要求 18 所述的方法，其中，所述干燥包括将所述带电气溶胶暴露给红外线辐射发射。

20. 如权利要求 17 所述的方法，其中，所述屏蔽罩基本围绕所述电晕针，并具有用于允许所述放电通过的出口。

21. 如权利要求 17 所述的方法，还包括：

(d)在暴露给所述放电之后，通过使所述带电气溶胶受到电场作用，将所述带电气溶胶朝向质量分析器的入口导向。

22. 如权利要求 17 所述的方法，还包括：

(d)在暴露给所述放电之后，通过使所述带电气溶胶受到气流作用，将
5 所述带电气溶胶朝向质量分析器的入口导向。

多模式电离源和筛选分子的方法

5 技术领域

本发明一般地涉及电离源，更具体地，涉及多模式电离源和扫描分子的方法。

背景技术

10 质谱仪通过电离分子然后基于分子的质荷比 (m/z) 对分子进行分类和识别，来进行工作。该过程中的两个关键部件包括生成离子的离子源以及对离子分类的质量分析器。

多种不同类型的离子源可用于质谱仪。每种离子源具有特定的优点，适用于不同种类的化合物。也可以使用不同类型的质量分析器。依赖于所需的信息类型，每种质量分析器都具有优缺点。

近十年来，液相色谱法/质谱法 (LC/MC) 的许多进步在于新离子源的开发以及电离分析物分子并从液相分离得到的离子的技术的开发。较早的 LC/MC 系统工作在次大气压或部分真空下，而 API 发生在大气压下。此外，过去在这些较老的系统中，所有的部件通常都在真空下，而 API 发生在真空之外，然后离子被输运到真空中，

20 电喷电离 (ESI) 和大气压化学电离 (APCI) 是两种完全不同的电离工艺，它们具有一个共同的要素：在大气压下形成离子。非常希望提供一种离子源，其能够使用单个电离室和喷雾器来有效地并高效地生成 ESI 和 APCI 两种离子。这种设计提出了许多挑战。例如，一个重大的挑战包括这样的能力：同时产生生成 ESI 和 APCI 离子所需的电场并提供充分的干燥，而不物理接触带电 ESI 气溶胶。第二个重要的挑战是设备有效地电离并表征生物工程和制药工业上所感兴趣的特定有机或生物分子的能力。本发明解决了现有技术中存在的这些以及其他问题。

发明内容

5 本发明提供了一种用于使用多模式离子源来检测分析物的方法。该方法包括将分析物施加到电喷电离源，以生成带电气溶胶；利用邻近电喷电离源的红外线发射器对带电气溶胶进行干燥；使用在电喷电离源下游的大气压电离源电离被干燥的气溶胶；以及检测来自带电气溶胶的离子。该方法具有用于生成和检测离子的广泛的应用。例如，该方法可以被应用于检测天然产物、类固醇或者其他有机分子。该方法可以与离子源或质谱系统一起使用。

10 附图说明

图 1 示出了质谱系统的一般框图。

图 2 示出了本发明第一实施例的放大截面图。

图 3 示出了本发明第二实施例的放大截面图。

图 4 示出了本发明第三实施例的放大截面图。

15 图 5 示出了本发明第四实施例的放大截面图。

图 6 示出了本发明第五实施例的放大截面图。

图 7 示出了本发明第六实施例的放大截面图。

图 8A 和图 8B 示出了可以在本发明的情景中使用的红外线发射灯的示例。

20 图 9 示出了本发明第七实施例的放大截面图。

图 10 示出了本发明第八实施例的放大截面图。

图 11A 示出了在仅运行 ESI 源的情况下，使用 ESI/APCI 多模式源取得的示例谱。

25 图 11B 示出了在仅运行 APCI 源的情况下，使用 ESI/APCI 多模式源取得的示例谱。

图 11C 示出了在 ESI 源和 APCI 源都运行的情况下，使用 ESI/APCI 多模式源取得的示例谱。

图 12A 示出了在仅运行 ESI 源的情况下，使用 ESI/APCI 多模式源取得的示例谱。

图 12B 示出了在仅运行 APCI 源的情况下，使用 ESI/APCI 多模式源取得的示例谱。

图 12C 示出了在 ESI 源和 APCI 源都运行的情况下，使用 ESI/APCI 多模式源取得的示例谱。

5 图 13A 示出了谱的示例，其示出了在负离子模式操作中的同时的 ESI + APCI 操作。

图 13B 示出了谱的示例，其示出了在正离子模式操作中的同时的 ESI + APCI 操作。

10 图 14A 示出了在仅运行 APCI 源的情况下，测试使用 ESI/APCI 多模式源的多模式灵敏度的谱的示例。

图 14B 示出了在仅运行 ESI 源的情况下，测试使用 ESI/APCI 多模式源的多模式灵敏度的谱的示例。

图 14C 示出了在运行混合源的情况下，测试使用 ESI/APCI 多模式源的多模式灵敏度的谱的示例。

15 图 15A 示出了在对热不稳定红豆杉醇 (Taxol) 化合物仅运行 APCI 源的情况下，测试 ESI/APCI 多模式源的谱的示例。

图 15B 示出了在对热不稳定 Taxol 化合物仅运行 ESI 源的情况下，测试 ESI/APCI 多模式源的谱的示例。

20 图 15C 示出了在对热不稳定 Taxol 化合物运行混合源的情况下，测试 ESI/APCI 多模式源的谱的示例。

图 16A 示出了利用 IR 加热增强和汽化器在 250°C 处的 APCI 响应。

图 16B 示出了利用 IR 加热增强和汽化器在 115°C 处的 APCI 响应。

图 16C 示出了利用 IR 加热增强和汽化器在 60°C 处的 APCI 响应。

25 图 17A 示出了对环境化合物使用多模式正混合模式分析测试的谱的示例。

图 17B 示出了对杀虫剂/除草剂使用多模式负混合模式分析测试的谱的示例。

图 18A 示出了对非衍生化类固醇使用多模式正混合模式分析测试的谱的示例。

图 18B 示出了对非衍生化类固醇使用多模式负混合模式分析测试的谱的示例。

图 19 示出了专用 APCI、专用 ESI 和同时多模式检测限结果的比较。

图 20 示出了比较多模式源和专用源的样品处理时间的结果。

5

具体实施方式

在详细描述本发明之前，应当注意，在本说明书和所附权利要求中所使用的单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数个所指物，除非上下文中以其他方式清楚地指明。因此，例如对“导管”的提及包括不只一个
10 “导管”。对“电喷电离源”或“大气压电离源”的提及包括不只一个“电喷电离源”或“大气压电离源”。在描述本发明和要求保护本发明时，将根据下面提出的定义来使用下面的术语。

术语“邻近”的意思是在附近、接近或者邻接。邻近的某物也可以是与另一部件接触、围绕另一部件（即，与另一部件同心）、与另一部件分
15 开或者含有另一部件的一部分。例如，“干燥设备”邻近喷雾器可以是彼此分开地接近喷雾器、可以接触喷雾器、可以围绕喷雾器或喷雾器的一部分或者被喷雾器或喷雾器的一部分围绕、可以包含喷雾器或者被喷雾器包含、可以与喷雾器邻接或者可以在喷雾器附近。

术语“分析物”是指任何基于有机物的分子、天然产物、类固醇或者
20 它们的能够被电离的衍生物。

术语“导管”是指可以用于接收或输运离子或气体的任何套管、毛细管、输运设备、分配器、喷嘴、软管、管道、板、吸管、端口、口、壁中的口、连接器、管子、偶联器、容器、壳体、结构或者装置。

术语“复合分析物”（complex analyte）是指溶剂和样品分子的混合物。
25 溶剂包括本领域中公知的被使用和随质谱法使用的一般溶剂。样品分子包括但不限于天然产物、有机分子以及它们的衍生物。例如，样品分子可以包括但不限于：红豆杉醇（taxol）、类固醇、利血平（reserpine）、孕酮（progesterone）、雌激素、荷尔蒙、肽、蛋白质、核酸、核苷酸、磺胺药物、氨磺酰、癌症药物、紫杉醇（paclitaxel）、妥拉磺脲

(tolazamide)、尿嘧啶、普鲁卡因胺(procainamide)、苯基丁氮酮、桑色素(morin)、利多卡因(lidocaine)、咖啡因药物、胆影酸(iodipamide)、拉贝洛尔(labetalol)、gemfibrozil、可的松(cortisone)、乙酰唑胺、氨基苯甲酸酯、吡啶、氢氟甲噻(5 hydroflumethiazide)、叠氮化物(azide)、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)、二酮(dione)以及其他可能难以进行质谱法的类似种类的分子。

术语“电晕针”是指任何可以被用来产生电晕放电的导管、针、物体或者设备。

10 术语“分子纵轴”的意思是在喷射方向上穿过具有最大离子浓度的区域而绘制的理论轴或线。由于分子纵轴相对于导管的轴的关系，所以采用了上述术语。在某些情况中，离子源或者电喷雾器的纵轴可以从导管的纵轴偏移（在三维空间中，这些理论轴正交而不对准）。使用术语“分子纵轴”来包括在本发明的宽泛范围内的这些实施例。正交的意思是垂直地或者以近似 90 度的角度排列。例如，“分子纵轴”可以正交于导管的轴。术语基本正交的意思是 90 度 $\pm$ 20 度。但是，本发明并不限于这些关系，而是可以包括在“分子纵轴”和导管的纵轴之间界定的各种锐角和钝角。

20 术语“喷雾器”是指本领域中已知的从液体生成小微滴或气溶胶的任何设备。

术语“第一电极”是指可以邻近喷雾器或者电喷电离源，用来引导或者限制从 ESI 源生成的羽流或喷雾，或者用来增加喷雾器周围的场以帮助带电微滴形成的任何设计或形状的电极。

25 术语“第二电极”是指可以被用来将离子从第一电极引导向导管的任何设计或形状的电极。

术语“干燥设备”是指任何可以使离子化蒸气干燥或部分干燥的任何加热器、喷嘴、软管、导管、离子导向器、同心结构、红外线(IR)灯、紫外波灯、加热表面、涡轮喷射设备或者加热气体导管。在维持或提高仪器灵敏度时，对离子化蒸气进行干燥是很重要的。

术语“离子源”或“源”是指生成分析物离子的任何源。

术语“电离区”是指在任何电离源与导管之间的区域。

术语“电喷电离源”是指用于生成电喷离子的喷雾器和相关部分。喷雾器可以处于地电势，或者可以不处于地电势。该术语还应当被广义地理解为包括能够排放出与使用本领域中已知的电喷电离技术而生成的那些离子类似或相同的带电粒子的装置或设备，例如带电极的管子。

术语“大气压离子源”是指用于生成离子的本领域中已知的一般术语。该术语还指在环境压力下生成离子的离子源。一些典型的电离源可以包括但不限于电喷、APPI（大气压光电离）和 APCI 离子源。

术语“检测器”是指可以检测离子的任何设备、装置、机器、部件或系统。检测器可以包括硬件和软件，或者可以不包括硬件或软件。在质谱仪中，一般的检测器包括和/或耦合到质量分析器。

术语“相继”或“相继排列”是指使用串行布置的离子源。离子源一个跟着另一个。其可以是直线布置，或者可以不是直线布置。

参考附图描述本发明。附图并非是按照比例的，具体地说，为了清楚表示，某些尺寸可能被夸大了。

图 1 示出了质谱系统的一般框图。该框图并非是按照比例的，并且因为本发明可以用于各种不同类型的质谱仪，所以该框图是以一般形式绘制的。本发明的质谱系统 1 包括多模式离子源 2、输运系统 6 和检测器 11。在最宽的意义上，本发明增大了单个 API 离子源的电离范围，并且将多种离子形成机制结合到单个源中。在一个实施例中，这是通过将 ESI 功能与一个或多个 APCI 和/或 APPI 功能组合而实现的。未被第一离子源或第一功能电离的分析物将被第二离子源或第二功能电离。

参考图 1 和图 2，多模式离子源 2 包括第一离子源 3 和在第一离子源 3 下游的第二离子源 4。第一离子源 3 可以与第二离子源 4 在空间上分开，或者相集成。第一离子源 3 还可以与第二离子源 4 相继排列。但是，相继排列并不是必需的。术语“相继”或“相继排列”是指使用串行布置的离子源。离子源一个跟着另一个。其可以是直线布置，或者可以不是直线布置。当第一离子源 3 与第二离子源 4 是相继排列时，离子必须从第一离子

源 3 传到第二离子源 4。第二离子源 4 可以包括多模式离子源 2 的全部或一部分、输运系统 6 的全部或一部分，或者多模式离子源 2 与输运系统 6 两者的全部或一部分。

第一离子源 3 可以包括大气压离子源，第二离子源 4 也可以包括一个或多个大气压离子源。本发明重要的一点在于第一离子源 3 是电喷离子源或者类似种类的设备，以便提供气溶胶形式的离子和带电微滴。另外，电喷技术具有这样的优点：提供带多电荷物质，其可以稍后被检测并被解卷积，以表征诸如蛋白质之类的大分子。第一离子源 3 可以定位在许多位置、方向或者多模式离子源 2 内的定位。图中示出了布置为与导管 37（被示出为毛细管）正交的第一离子源 3。正交的意思是第一离子源 3 具有与导管 37 的导管纵轴 9 垂直的“分子纵轴”7（详见图 2）。术语“分子纵轴”的意思是在喷射方向上穿过具有最大离子浓度的区域而绘制的理论轴或线。由于“分子纵轴”相对于导管的轴的关系，所以采用了上述术语。在某些情况中，离子源或者电喷喷雾器的纵轴可以从导管的纵轴偏移（在三维空间中，理论轴正交而不对准）。使用术语“分子纵轴”来包括在本发明的宽泛范围内的这些具有偏移的实施例。该术语还被定义为包括这样的情况（二维空间）：其中离子源和/或喷雾器的纵轴基本与导管纵轴 9 正交（如图所示）。另外，虽然图中示出了具有基本正交的布置的发明（分子纵轴基本上与导管的纵轴正交），但这并不是必需的。可以在分子纵轴和导管的纵轴之间界定各种角度（锐角和钝角）。

图 2 示出了本发明第一实施例的截面图。该图示出了多模式离子源 2 的进一步的细节。多模式离子源 2 包括第一离子源 3、第二离子源 4 和导管 37，它们全部被包围在单个源壳体 10 中。该图示出了第一离子源 3 在源壳体 10 中与第二离子源 4 紧密耦合并集成。虽然图中示出了壳体 10，但是它并不是本发明必需的元件。可以预见，离子源可以被放在分离的多个壳体中，或者甚至被用在离子源根本不与源壳体 10 一同使用的布置中。应当注意，虽然源一般工作在大气压（760 托左右）下，但是它也可以被维持在从约 20 到约 2000 托的压力下。源壳体 10 具有用于去除气体的排气端口 12。

第一离子源 3（在图 2 中示出为电喷雾离子源）包括喷雾器 8 和干燥设备 23。喷雾器 8 的各个部件可以与源壳体 10 分开，或者与其相集成（如图 2~5 所示）。在喷雾器 8 与源壳体 10 相集成的情况下，可以使用喷雾器耦合器 40 来将喷雾器 8 附接到源壳体 10 上。

5 喷雾器 8 包括喷雾器导管 19、具有喷雾器入口 42 的喷雾器帽 17 和喷雾器尖端 20。喷雾器导管 19 具有从喷雾器帽 17 延伸到喷雾器尖端 20 的纵向孔 28（图形示出了分裂设计的导管，其中喷雾器导管 19 被分开为两段，它们的孔相对准）。纵向孔 28 被设计用于将样品 21 输运到喷雾器尖端 20，以形成被排放到电离区 15 的带电气溶胶。喷雾器 8 具有口 24，用于形成被排放到电离区 15 的带电气溶胶。干燥设备 23 向从喷雾器尖端 20 生成并排放的带电气溶胶提供吹扫气体。吹扫气体可以被加热，并直接或间接施加到电离区 15。吹扫气体导管 25 可以被用来直接向电离区 15 提供吹扫气体。吹扫气体导管 25 可以被附接到源壳体 10 或与其集成（如图 2 所示）。当吹扫气体导管 25 被附接到源壳体 10 时，单独的源壳体孔 29 可以被用来将吹扫气体从吹扫气体源 23 引导向吹扫气体导管 25。吹扫气体导管 25 可以包括喷雾器导管 19 的一部分，或者可以以如下方式部分或全部包围喷雾器导管 19：随着气溶胶从喷雾器尖端 20 生成而向气溶胶输送吹扫气体。

应当注意，重要的是在喷雾器尖端 20 处建立电场，以对 ESI 液体加电。喷雾器尖端 20 必须小得足够产生高场强。喷雾器尖端 20 的直径一般将是 100 到 300 微米。在第二离子源 4 是 APCI 离子源的情况下，电晕针 14 处的电压将在 500 到 6000 V 之间，一般是 4000 V。因为光子源通常不影响喷雾器尖端 20 处的电场，所以该场并不危及 APPI。如果多模式离子源 2 的第二离子源 4 是 APCI 源，则喷雾器处的场需要与被施加到电晕针 14 上的电压隔离开，以便不干扰初始的 ESI 过程。在上述实施例中（图 2 所示），采用了地电势的喷雾器。这种设计对与用户是较安全的，并且使用较低的电流和较低成本的电源（电源未被示出和描述）。

在第二离子源 4 是 APCI 离子源的一个实施例中，邻近第一离子源 3 采用了可选的第一电极 30 和第二电极 33（见图 2；关于这里所描述的电

极的进一步的信息，可以参见题为“Apparatus for Delivering Ions from a Grounded Electrospray Assembly to a Vacuum Chamber”的申请 No. 09/579,276)。喷雾器尖端 20 与第一电极 30 之间的电势差创建了尖端处生成带电气溶胶的电场，而第二电极 33 与导管 37 之间的电势差创建了用于将离子向导管 37 引导或导向的电场。离子也可以使用气流被引导到导管。

通过高电场，在电晕针 14 处产生电晕放电，电场主要是通过电晕针 14 与导管 37 之间的电势差而生成的，并受到第二电极 33 的电势的一些影响。以举例说明而非限制的方式，各个电极上的一组典型的电势可以是：喷雾器尖端 20（地）；第一电极 30（-1 kV）；第二电极 33（地）；电晕针 14（+3 kV）；导管 37（-4 kV）。这些示例电势是针对正离子的情形；对于负离子，电势的正负号相反。第一电极 30 与第二电极 33 之间的电场对于带正电的离子和微滴来说是减速的，因此使用吹扫气体来反抗电场地推动它们，并保证它们被移动通过第二电极 33。

由于电场是通过电势差产生的，所以电极的绝对电势的选择基本上是任意的，只要维持了适当的电势差。作为一个示例，一组可能的电势可以是：喷雾器尖端 20（+4 kV）；第一电极 30（+3 kV）；第二电极 33（+4 kV）；电晕针 14（+7 kV）；导管 37（地）。电势的选择虽然是任意的，但是通常按照方便和仪器设计的实用方面来规定。

对于第二离子源 4 使用 APPI 是与使用 APCI 不同的情形，由于其不需要电场来辅助电离过程。图 4 示出了利用 APPI 的本发明的一个实施例的截面图，下面将对其详细描述。虽然图 5 示出了第一电极 30 和第二电极 33 的应用，但是可选地，不需要与 APPI 源一起使用它们。

喷雾器尖端 20 与导管 37 之间的电场既用来产生电喷，又用来将离子移动到导管 37，如在标准的电喷离子源中一样。例如 1 kV 或若干 kV 的正电势可以被施加到喷雾器尖端 20，而导管 37 被维持在地电势附近或者处于地电势，或者，例如 1 kV 或若干 kV 的负电势可以被施加到导管 37，而喷雾器尖端 20 被保持在地电势附近或者处于地电势（对于负离子，极性相反）。在任一情况中，紫外线（UV）灯 32 如果离导管 37 和喷雾器尖端

20 充分远, 则对电场的影响极小。或者, 灯可以被处于导管 37 电势与喷雾器尖端 20 电势之间的适当值的电势的另一电极或保护套掩蔽。

干燥设备 23 定位为邻近喷雾器 8, 并被设计来对由第一离子源 3 生成的带电气溶胶进行干燥。用于干燥带电气溶胶的干燥设备 23 是从由红外线 (IR) 灯或发射器、加热表面、涡轮喷射设备、微波灯和加热气体导管组成的组中选择的。应当注意, ESI 气溶胶的干燥是一个关键步骤。如果气溶胶没有经过充分地干燥而释放出未电离的分析物, 则 APCI 或 APPI 过程将不会起作用。干燥必须以避免丢失由电喷生成的离子的方式来进行。通过向表面放电, 或者通过使得离子可以漂移出有用离子取样空间, 可能丢失离子。干燥方案必须解决这两个问题。一种干燥并约束带电气溶胶和离子的实际手段是使用热惰性气体。电场在大气压下对于离子控制仅有很小的效果。惰性气体将不会消耗电荷, 并且它可以是热源。气体还可以被输送, 使其具有可以将离子和带电液滴保持在约束空间中的力矢量。这可以通过使用与气溶胶平行并同心地流动的气体来实现, 或者通过使气体垂直于气溶胶流动来实现。干燥设备 23 可以向从喷雾器尖端 20 生成的气溶胶提供吹扫气体。在一个实施例中, 干燥设备 23 可以包括气源或者其他提供加热气体的设备。气源是本领域中公知的, 不在此处描述。干燥设备 23 可以是分立的部件, 或者可以与源壳体 10 相集成。干燥设备 23 可以利用吹扫气体导管 25 提供许多气体。例如, 本发明可以使用诸如氮气、氩气、氙气、二氧化碳、空气、氦气等的气体。气体不一定是惰性的, 且应当能够承载足量的能量或热量。本领域中公知的包括这些特性的其他气体也可以用在本发明中。在另外的实施例中, 吹扫气体和干燥气体可以具有不同或单独的引入点。例如, 吹扫气体可以通过使用相同的管道 (如图 2 和图 4 所示) 或者不同的管道 (图 3 和图 5) 来引入, 然后在吹扫气体的引入点的更下游, 可以向系统添加单独的喷雾气体。可以提供另外的气体引入点 (导管、端口等), 以增加维持或改变气体/成分和温度的灵活性。但是, 如上面提及的, 干燥气体可以不是唯一的或者主要的用于干燥气溶胶的手段。下面讨论的图 6 和图 7 中示出了采用红外线发射器来干燥气溶胶的实施例。

第二离子源 4 可以包括 APCI 或 APPI 离子源。图 2 示出了具有 APCI 配置的第二离子源 4。作为一个示例实施例（而非限定），第二离子源 4 于是可以包括电晕针 14、电晕针固定器 22 以及电晕针套 27。电晕针 14 可以布置在源壳体 10 中第一离子源 3 的下游。由于电晕针 14 上的高电势而造成的电场引起电晕放电，其通过 APCI 过程引起从第一离子源 3 流过来的蒸气中的分析物的进一步电离。对于正离子，使用正电晕，其中电场从电晕针指向外界。对于负离子，使用负电晕，其中电场指向电晕针 14。分析物离子、蒸气和气溶胶的混合物从第一离子源 3 流到电离区 15 中，混合物在这里通过 APCI 或 APPI 过程经历进一步电离。上面描述的干燥气体或吹扫气体包括用于将混合物从第一离子源 3 输运到电离区 15 的手段。

图 3 示出了与图 2 类似的实施例，但是其包括对于吹扫气体、喷雾气体和干燥气体的不同引入点的设计。这些气体可以组合来干燥带电气溶胶。如上所述，喷雾和吹扫气体可以如所讨论的那样被引入。但是，在该设计中，干燥气体可以利用（一个或多个）干燥气体端口 45 和 46，被引入到一个或多个干燥气源 44 中。图中示出了干燥气源 44 和（一个或多个）干燥气体端口 45 和 46，构成第二电极 33 的一部分。这并非是必需的，这些部件可以分别地结合到源壳体 10 中或者作为源壳体 10 的一部分。

图 4 示出了与图 2 类似的实施例，但是其包括不同的第二离子源 4。另外，在该实施例中，未使用可选的第一电极 30 和第二电极 33。第二离子源 4 包括 APPI 离子源。紫外线灯 32 介于第一离子源 3 与导管 37 之间。紫外线灯 32 可以包括各种本领域中公知的能够电离分子的灯。许多 UV 灯和 APPI 源是本领域中已知并已利用的，它们可以用在本发明中。第二离子源 4 可以位于第一离子源 3 下游的许多位置，并且本发明的宽泛的范围不应被理解为限于或者针对于图中所示出和讨论的实施例。其他的部件和部分可以类似于上面的 APCI 实施例中所讨论的那些。为了清楚，请参考上面的描述。

输运系统 6（一般地示出在图 1 中）可以包括导管 37 或者各种毛细

管、导管或者用于将离子从一个位置或室接收并移动到另一个位置或室的设备。图 2~5 更详细地示出了当其包括简单导管 37 时的输运系统 6。导管 37 布置在源壳体 10 中邻近电晕针 14 或 UV 灯 32，并被设计来接收来自电喷悬浮颗粒的离子。导管 37 位于第一离子源 3 的下游，并可以包括本领域中公知的各种材料 and 设计。导管 37 被设计为接收和收集从第一离子源 3 和第二离子源 4 生成的被排放到电离区 15（图 1 中未示出）中的分析物离子。导管 37 具有接收分析物离子并将它们输运到另一位置的口 38。本领域中公知的其他结构和设备可以被用于支撑导管 37。气体导管 5 可以朝向电离区 15 中的离子提供干燥气体。干燥气体与电离区 15 中的分析物离子相互作用，以从提供自离子源 2 和/或离子源 3 的溶剂化的气溶胶去除溶剂。导管 37 可以包括本领域中公知的各种材料和设备。例如，导管 37 可以包括套管、输运设备、分配器、毛细管、喷嘴、软管、管道、吸管、端口、连接器、管子、口、壁中的口、偶联器、容器、壳体、结构或者装置。在某些情形中，导管可以仅仅包括用于接收离子的口 38。在图 2~5 中，导管 37 被示出于一个特定实施例中，其中毛细管被布置在气体导管 5 中，并且是本发明的一个独立的部件。术语“导管”应当被广义地理解，并且不应被解释为被图中所示的实施例的范围所限制。术语“导管”是指可被用于接收离子的任何套管、毛细管、输运设备、分配器、喷嘴、软管、管道、板、吸管、端口、连接器、管子、口、偶联器、容器、壳体、结构或者装置。

检测器 11 位于第二离子源 4 的下游（仅在图 1 中示出了检测器 11）。检测器 11 可以包括质量分析器或本领域中公知的其他类似设备，用于检测通过输运系统 6 被收集和输运的增强的分析物离子。检测器 11 还可以包括本领域中公知的可以帮助检测分析物离子的任何计算机硬件和软件。

图 5 示出了与图 4 类似的实施例，但是其还包括第一电极 30 和第二电极 33。另外，本发明的该实施例包括吹扫气体、喷雾气体和干燥气体分离的情况。如上面在图 3 中所描述的，单独的干燥气源 44 被用来穿过干燥气体端口 45 和 46 来提供干燥气体。

在已经相当详细地描述了本发明和各部件之后，接着描述上述实施例的示例操作。使用多模式离子源 2 生成离子的方法包括由诸如电喷雾电离源的第一大气压电离源生成带电气溶胶；干燥由第一大气压电离源生成的带电气溶胶；使用第二大气压电离源对带电气溶胶进行电离；以及检测从多模式离子源生成的离子。参考作为一个示例实施例的图 2，利用通向纵向孔 28 的喷雾器入口 42，样品 21 被提供到第一离子源 3。样品 21 可以包括本领域中公知的已经在质谱仪中使用的各种材料。样品 21 可以是能够被大气压电离源（即，ESI、APPI 或 APCI 离子源）电离的任何样品。也可以使用这里未公开但是本领域中已知的其他源。喷雾器导管 19 具有纵向孔 28，用来将样品 21 向喷雾器尖端 20 运送。图 2 所示的使用干燥气体流的干燥设备 23 还可以通过吹扫气体导管 25 将吹扫气体引入到被电离的样本中。吹扫气体导管 25 围绕或包围喷雾器导管 19，并向喷雾器尖端 20 喷射吹扫气体。从喷雾器尖端 20 喷射的气溶胶然后受到由第一电极 30 和第二电极 33 产生的电场的作用。第二电极 33 提供将带电气溶胶朝向导管 37 引导的电场。但是，在带电气溶胶到达导管 37 之前，它首先受到第二离子源 4 的作用。图 2 所示的第二离子源 4 是 APCI 离子源。本发明不应被解释为限于同时应用第一离子源 3 和第二离子源 4。但是这是本发明的一个重要特征。第一离子源 3 也可以被“打开”或“关闭”，第二离子源 4 也可以这样，这在本发明的范围之内。换句话说，本发明以这样的方式设计：可以和 APCI 和 APPI 离子源中的任一个或两者一起使用单个 ESI 离子源，或者不和 APCI 和 APPI 离子源中的任一个或两者一起使用单个 ESI 离子源。APCI 或 APPI 离子源也可以和 ESI 离子源一起使用，或者不和 ESI 离子源一起使用。

图 4 示出了是 APPI 离子源的第二离子源 4。在第一离子源 3 被用来电离分子之后，采用离子源中的任一个或两个，或者多个，这些都在本发明的范围之内。换句话说，第二离子源可以包括电离还未通过第一离子源 3 而带电或带多个电荷的一部分分子的本领域中公知的一个、多于一个、两个、多于两个或者多个离子源。有若干重要的步骤来使多模式电离器工作。例如，流出物必须要在高电场中从喷雾器引出，该电场高到在喷雾器尖

端处的场强近似为 10^8 V/cm 或者更高。这允许使液体分子带电。液体然后在存在该电场情况下被喷雾器转变为带电气溶胶。带电气溶胶可以包括带电或不带电的分子。通过使用 ESI 技术而没有带电的分子可以有可能通过 APCI 或 APPI 离子源而带电。喷射针可以使用喷雾辅助（例如气动），以允许以高液体流率操作。如上所述，带电气溶胶然后被干燥。气溶胶、离子和蒸气的组合然后被暴露给电晕放电或者真空紫外线辐射。这导致第二离子形成机制。最后，重要的是维持源中的电压梯度，使得来自 ESI 过程和第二离子源两者的离子都被引导到导管 37 中。离子然后穿过运输系统 6 行进到检测器 11（运输系统 6 没有在图 2~5 中一般地示出）。

图 6 示出了与图 2 类似的实施例，其中干燥设备被实现为红外线发射器。如图所示，内部室 50 具有开口 52，开口 52 的位置邻近喷雾器尖端 20，用于接收来自 ESI 源的带电气溶胶。内部室在气溶胶的分子轴的方向上纵向延伸一段距离，从而随气溶胶向下游流动而包围气溶胶。

内部室 50 包括用于红外线发射器 55 的围壁，并且可以是适合于充分干燥所接收的气溶胶并将红外线发射器 55 所生成的热约束在其包围的空间内的任何方便的形状、尺寸和材料。适合的材料可以包括不锈钢、钼、钛、碳化硅或者其他高温金属。

内部室 50 包括用于将气溶胶暴露给第二大气压电离源的开口 56。在示出了 ESI/APCI 多模式源的图 6 中，开口 56 允许电晕针 14 伸到内部室 50 的内部。开口 56 的尺寸允许对于电晕针的充分间隙，但是足够小，以防止可观量的气体或热逃脱。通过使得电晕针延伸穿过开口 56，在内部室中发生分析物的二次电离。

内部室 50 还可以包括通向排气端口 12 的出口 58 以及与导管 37 的接口 59。对导管开口的接口 59 可以是口，或者内部室可以密闭地耦合到导管 37，如图所示。随着气溶胶被加热以及分析物离子被从溶剂分子去溶剂化，离子经由电场朝向导管 37 被吸引，而溶剂分子通过气溶胶的吹扫被推向排气端口 12。在所示的实施例中，未示出可选的第一电极 30 和第二电极 33，但是它们可以被包括和定位在红外线发射器之上的区域中，以辅助将分析物离子通过内部室朝向管道导向。另外，内部室可以接地，或者

可以依赖于分析物离子的极性而被维持在用于电场成形目的的正或负电压。

5 红外线发射器 55 耦合到内部室 50，并且可以包括当被电激发时生成红外线辐射的一个或多个红外线灯。红外线灯可以是各种配置，并且还可以以各种方式定位于内部室 50 内，以最大化施加到气溶胶上的热量。例如，红外线发射器可以这样被配置：使用“平板”灯，该“平板”灯位于内部室 50 的相对的侧面或端部，并沿其长度方向纵向延伸，以获得在室的整个纵向方向上的均匀辐射分布（虽然图 6 图示了单个线圈，但是该线圈可以被认为是一对灯中的一个，被图示出的一个位于内部室的凹入纸面的“后面”，而未被图示出的另一个在纸面的前面）。作为可以被用在本发明的场景中的灯的一个示例，图 8A 示出了由 Heraeus Noblelight GmbH 生产的短波平板灯，其展示在位于 <http://www.noblelight.net> 的 Heraeus 网站上。或者，红外线发射器可以被配置为随着气溶胶流过内部室而同心地围绕气溶胶的一部分，以促进气溶胶的径向对称照射。图 8B 示出了一个示例红外线灯，其围绕中心管区域卷绕，并可以用在同心配置中。在 Heraeus Noblelight 网站上也可以找到该配置的一个示例。

20 红外线灯 55 发射的峰值辐射强度在与气溶胶中所用的溶剂的吸收带相匹配的波长范围内是有益的。对于许多溶剂，该吸收带位于 2 和 6 微米之间。为了发射这种波长的红外线辐射，灯可能工作在 900 摄氏度或者在 900 摄氏度附近的温度。例如，水的辐射吸收带（近似 2.6 到 3.9 微米）具有 2.7 微米范围中的峰，使得当水是溶剂时，在该波长处或者附近进行照射是有利的，以最大化加热效率。其他溶剂，例如酒精和其他有机溶剂，可能具有在更长波长处的吸收峰，从而当使用这样的溶剂时，将峰值红外线发射调节到更长的波长会更高效。但是，应当理解，红外线发射器 55 所发射的辐射的一部分通常位于该“峰”带之外，包含较短和较长的波长。

来自灯的红外线发射的强度也可以以闭环方式控制，来将内部室中的温度维持在适于从分析物离子去除溶剂分子的范围中。当溶剂是水的时候，内部室中的温度一般被维持在约 120 到 160 摄氏度的范围中。

内部室的暴露于灯所发射的辐射的内表面可以通过由诸如抛光的不锈钢之类的反射材料来形成内部室，或者通过在内表面上提供反射涂层，而相对于红外线辐射是反射性的。辐射反射表面改善了加热效率，因为如果没有反射面的话将被内部室的表面吸收的那些辐射被反射回到室中，在这里，这些辐射可以对气溶胶的加热和干燥作出贡献。

图 7 示出了与图 6 类似的实施例，其中第二离子源 4 是 APPI 离子源，而不是 APCI 源。如图所示，紫外线灯 32 介于第一离子源 3 和导管 37 之间，并且位置邻近内部室 50。UV 透明窗 57 嵌入在内部室壁的面向紫外线灯 32 的部分中，以将内部室中的气溶胶暴露给紫外线灯 32 所发射的紫外线辐射。透明窗 57 也可以是屏或者口，或者用于向内部室内的气溶胶提供充足剂量的紫外线辐射的任何其他手段。紫外线辐射还使气溶胶中的分子电离，并且重要的是还可以进一步电离没有被 ESI 源充分电离的分析物物质。

图 9 示出了根据本发明的 ESI/APCI 多模式源，其中 APCI 源的电晕针基本被电晕针屏蔽罩设备 65（下文中称为“屏蔽罩”）包围。术语“屏蔽罩”应被广义地理解，而不应被解释为限于如下描述的图中所示的实施例的范围内。

在所描绘的实施例中，电晕针 14 定向为相对于气溶胶的分子轴是正交的，并且与导管口 38 相对，但是，如上面所提及的，该定向也可以不是正交的。如截面中所示，屏蔽罩 65 形成了圆筒，其延伸到电离区中大约电晕针 14 的长度，并且具有带口 68 的端面 67。电晕针尖端 16 在口 68 前正好终止在电晕针屏蔽罩 65 内。口 67 的直径的尺寸使得电晕针尖端 16 处的电场受到电晕针 14 与屏蔽罩 65 之间的电压差的影响比受到电晕针与导管 37 之间的电压差的影响大得多，使得电晕针能够与外部电场隔离。其好处在于：电晕放电电流与在导管 37 处施加的电压相对独立。此外，屏蔽罩 65 物理地将电晕针与由下游流引起的“风”或来自 ESI 源的被电离的气溶胶的“风”隔离，否则将会引起电晕放电的不稳定，产生不一致的结果。

为了在一般采用的电压差（例如，电晕针与屏蔽罩之间大致 3000 到

4000 V) 下生成产生电晕放电所需的电场, 屏蔽罩的口 68 的直径可以是大约 5 毫米, 使得在尖端与端面 67 之间有 2.5 毫米的径向间隙。根据维持稳定的电晕放电的需要, 屏蔽罩 65 可以工作在地电势或者是浮空的。但是, 这些设计参数可以根据所施加的电压、所采用的环境气体以及其他因素而调整, 这是本领域技术人员容易理解的。

还应注意, 虽然图 9 中未示出干燥设备, 但是上面提到的包括红外线发射器的任何干燥设备都可以结合所描绘的实施例而使用。

图 10 示出了根据本发明的 ESI/APCI 多模式源的一个示例, 其中辅助电极 70 邻近 APCI 源电晕针 14 放置, 以帮助将离子朝向通往质量分析器 (未示出) 的导管口 38 导向。当与 ESI 源同时使用 APCI 源时, 电晕针 14 上的电压可能高到足以 (在正离子模式中) 引起向下游流动的正离子被远离导管口 38 地排斥。辅助电极 70 被维持在与电晕针相反极性且相似大小的电压处。施加到辅助电极上的电压也可以相对导管偏移, 使得离子被从辅助电极导向导管口。如示例性图示中所示, 辅助电极可以被配置为导管 37 的延伸部分, 并且可以被弯曲, 使得其端部邻近电晕针尖端, 如图所示。通过邻近电晕针定位辅助电极的端部, 电场线在该区域中变得收缩, 结果该区域中的电场强度和作用在离子上的力变得很强。电晕针的该区域中的正离子从而受到该场的克服了斥力的足够强的影响, 它们被该电场导向导管口。

20

示例

图 11A 示出了当仅有 ESI 工作时, 使用 ESI/APCI 多模式源获得的分析物样品的示例谱, 该分析物样品含有结晶紫 (crystal violet) 和维生素 D3。可以清楚看到, 只有与结晶紫 (372.2 和 358.2) 相关的离子被观察到。在示出了仅有 APCI 源工作时从相同样品获得的示例谱的图 11B 中, 只有维生素 D3 相关的离子 (397.3 和 379.3) 被观察到。图 11C 示出了当 ESI 源和 APCI 源两者同时工作时, 从相同样本获得的示例谱。

在此情况下, 在结晶紫离子 (372.2, 358.2) 和维生素 D3 离子 (397.3, 379.3) 两者都被观测到, 说明了使用两种不同电离模式的同时

操作来电离不同化学物质的效果。

图 12A~12C 示出了工作为仅 ESI (MM-ESI)、仅 APCI (MM-APCI) 和多模式 ESI+APCI (MM-Mixed) 离子源的多模式源。

图 12A 示出了仅 ESI 模式的示例谱。强胰岛素信号与弱吡啶信号一起被看到。在专用 ESI 源上, 没有对吡啶的响应 (未示出)。

图 12B 示出了仅 MM-APCI 模式。该图示出了强吡啶信号和不存在的胰岛素信号。

图 12C 示出了仅 MM-Mixed 模式。该图示出了与仅 ESI 和仅 APCI 的工作模式相比, 信号有 30% 的适度降低的吡啶响应和强胰岛素响应。

10

复合分析物样品

样品制备:

用于高处理量作业和类固醇分析的化合物是以可获得的最高纯度从 Sigma-Aldrich (密苏里州圣路易斯 (St. Louis, MO)) 购买的。样品被溶解在甲醇或者 DMSO 中, 并用甲醇稀释到 100 ng/ μ L 的浓度。用于环境分析的化合物是作为标准从 AccuStandard (康涅狄格州纽黑文 (New Haven, CT)) 购买的, 并用 1% 的乙酸在 80:20 的水/甲醇中稀释到希望的浓度。

仪器和作业:

Agilent technologies 1100 LC/MSD 四极系统, 具有二元泵 (binary pump), 等度泵 (isocratic pump), 井板 (well plate) 自动取样器, 具有 10 端口阀的调温柱隔室, 以及二极管阵列检测器, 经由运行 B.01 软件版本的 Agilent ChemStation 控制。

高处理量分析:

LC 条件: 柱: 两个 4.6 $\times$ 15 mm Zorbax SB-C18 RR-HT, 1.8 μ 40 $^{\circ}$ C; 二元泵流动相: A=0.2% 乙酸/水, B=0.2% 乙酸/甲醇, 1.5 mL/min; 二元泵梯度: 0.01 分钟处 15%B, 1.00 分钟处 100%B, 1.01 分钟处 15%B, 1.50 分钟处停止运行; 等度泵流动相: 在 15% 甲醇/85% 水中的 0.2% 的乙酸; 1.5 mL/min; 注入量: 0.1~1.0 μ L; DAD: 250 nm, 带宽 10

nm, 参考关闭。

MSD 条件: 源包括专用 APCI、ESI 或多模式源。操作模式: 正、负或正/负切换; 扫描模式: 100~1100 m/z; APCI 电晕电流: 4 μ A, 正或负; 干燥气体: 5 L/min, 350 $^{\circ}$ C; 汽化器温度: 200 $^{\circ}$ C (多模式) 350 $^{\circ}$ C (APCI); 毛细管电压: +/- 1500V; 裂解器 (Fragmentor): 120 V EM 增益: 0.1~3.0, 依赖于样品量。

同时 ESI+APCI 操作:

执行了同时的 ESI+APCI 操作。每种成分被确定为主要仅在一个模式中电离 (正 ESI、负 ESI、正 APCI、负 APCI)。ESI 和 APCI 离子通过混合模式操作被同时生成。2.1 $\times$ 30 mm Zorbax SB-C18, 3.5 μ , 具有 0.2% 乙酸的 65: 35 MeOH/水, 0.4 mL/min, 交替正和负 SIM 模式。结果示出了用一次注入运行四个成分的能力。见图 13。

灵敏度测试:

还使用利血平进行了灵敏度测试, 如图 14A~14C 所示。利血平注入: 2.1 $\times$ 30 mm Zorbax SB-C18, 3.5 μ , 具有 5 mM 甲酸铵的 75: 25 MeOH/水, 0.4 mL/min; 609.3 m/z 的正模式 SIM。多模式源的灵敏度被代表性地确定为在皮克范围 (见图 14A~14C) 内。灵敏度被确定为单电离模式中大致等同于专用 ESI 或 APCI 源, 并且在混合模式中在 5 倍因子之内。见图 14A~14C。

热不稳定化合物——红豆杉醇:

还对诸如红豆杉醇的热不稳定化合物进行了测试。测试是使用正模式, 从 100~1000 m/z 扫描而进行的。在汽化器温度设置为 150 $^{\circ}$ C 的情况下, 对于 Taxol 仅仅形成 $[M+H]^+$ 离子, 而热分解不明显。更高的温度显示产生更多的热裂解。见图 15A~15C。

IR 加热增强 APCI 响应:

利用 APCI 响应进行 IR 加热测试。使用 100 ng 苯海拉明 (diphenhydramine) 执行重复注入, 正 APCI 模式; 2.1 $\times$ 30 mm Zorbax SB-C18; 3.5 μ , 50: 50 水; ACN, 0.4 mL/min; 167.1, 256.2 m/z 处的 SIM。确定出对于 APCI 的喷射需要比对于 ESI 更加干燥, 以便优化性

能。IR 发射器提供了额外的干燥能力，以完全汽化 HPLC 流出物和分析物，在 APCI 中得到优化的响应。见图 16A~16C。

环境分析：

还使用各种专用源进行了环境分析研究。包括 每种成分 5 ng 的多种化合物，正/负混合模式分析；2.1×150 mm Zorbax XDB-C18, 3.5 μ , 0.3 mL/min, 具有 1 mM 醋酸铵的水：MeOH 梯度（3~90%MeOH）；扫描模式 130~330 m/z；样品溶解在含有 1% 乙酸的 80：20 的水：MeOH 中，5 μ L 的单次注入。对多种除草剂和杀虫剂种类进行了测试。结果示出对所测试的所有成分的响应，这些成分包括：联吡啶（bipyridilium）、多种除草剂、氨基甲酸酯、苯基脲除草剂、三嗪、苯酚、氯代苯氧酸（chlorophenoxy acid）。见图 17A~17B。

非衍生化类固醇分析：

使用非衍生化类固醇进行了测试。在正/负混合模式中使用每成分约 100 ng；2.1×30 mm Zorbax SB-C18, 3.5 μ , 0.4 mL/min, 含有 2% 的乙酸的水：MeOH 梯度（10~100%MeOH）；扫描模式 165~600 m/z；1 μ L 注入。结果示出可以检测所有的类固醇和水平。另外，睾丸激素和孕酮以高响应被检测。见图 18A~18B。

高处理量化合物检测：

对高处理量化合物检测进行了测试。测试了多种化合物和功能团。结果示出混合模式下的多模式源能够检测所有化合物，而单个专用源不能。使用更大的过滤器和测试样本也获得了成功的结果。见图 19。

高处理量分析时间：

高处理量分析时间被处理和评估。如下改善了样品处理量：交替柱再生（28% 的改善）；与最小延迟体积耦合的重叠注入（29% 的改善）；混合模式 ESI+APCI 操作（50% 的改善）。在少于 3 个小时时间里进行正/负切换，对 96 个样品进行了分析。

类固醇以及它们的衍生物，不论内源的还是异型的，都具有多种多样的化学取代基。许多类固醇被服用用于医疗目的（跌打损伤、康复、消炎）；一些被滥用（体育中的合成代谢类固醇或者性能提高剂）；许多出

现在环境中。途中，它们可能发生生物或化学变化，以产生又一种类固醇变体。使用 MS 技术在多种多样的生物、化学或者环境基质中检测类固醇和它们的衍生物是一个挑战。当使用传统离子源没有很好地电离类固醇时，这尤其成问题，并且化学衍生化作用（derivitization）经常被用来使分析物功能化来进行成功检测。

对多种类固醇和衍生物进行了测试。单个四极系统和多模式源被相比较地测试。多模式源能够进行正/负同时的 ESI 和 APCI 电离。使用含有多
10 种酮类、羟基、氟化物、苯酚、磺酸酯和羧酸功能团的测试混合物，获得了显著的响应。响应被示出在图中，并且在用于全部十个当前的类固醇的扫描模式中获得。在运行中，源参数被有计划地改变，以优化当前洗脱的类固醇的响应。一般的检测限在 SIM 模式中的中到低皮克的范围内。见图 20。

红豆杉醇是从红豆杉树皮提取的一种天然产物。该天然产物因为其抗癌性质而备受关注。由于其对热的敏感性以及不容易被电离，因此是受关
15 注的对电离的挑战。使用具有 IR 灯的多模式源对各种模式进行了测试。可以看出，在 MM-APCI 模式中观测到了信号，但是在有很少的钠加合或热裂解的情况下，在 MM-ESI 和 MM-Mixed 模式中都有强 $[M+H]^+$ 信号。图 15A~15C 示出了这些模式以及得到的各种谱的比较。

对利血平也进行了灵敏度测试。利血平被常规地用作仪器灵敏度的快速
20 基准。图 14A~14C 示出了工作在仅 MM-APCI、仅 MM-ESI 和 MM-Mixed 模式中的组合源的测试结果。对一个柱进行了五次利血平注入，对每个峰计算了峰-峰信号对噪声的比，并进行了平均。在 5 皮克利血平下，仅 APCI 模式的运行具有 25 的信号噪声比。在 2 皮克利血平下，仅 ESI 模式具有 33 的信号噪声比。在 2 皮克利血平下，ESI+APCI 模式的运行具有
25 28 的信号噪声比。数据显示出 APCI 模式的运行比 ESI 和 ESI+APCI 模式的运行的灵敏度低 1.5 倍。这里示出的数据比专用 ESI 源所预期的灵敏度低 1 倍。

应当理解，虽然已经结合本发明的特定实施例描述了本发明，但是上述说明以及随后的示例是用来举例说明，而不是限定本发明的范围。本发

明所述领域中的技术人员将意识到在本发明范围内的其他方面、优点和修改。

这里在上下文中涉及的所有专利、专利申请书和出版物通过引用被全文结合于此。

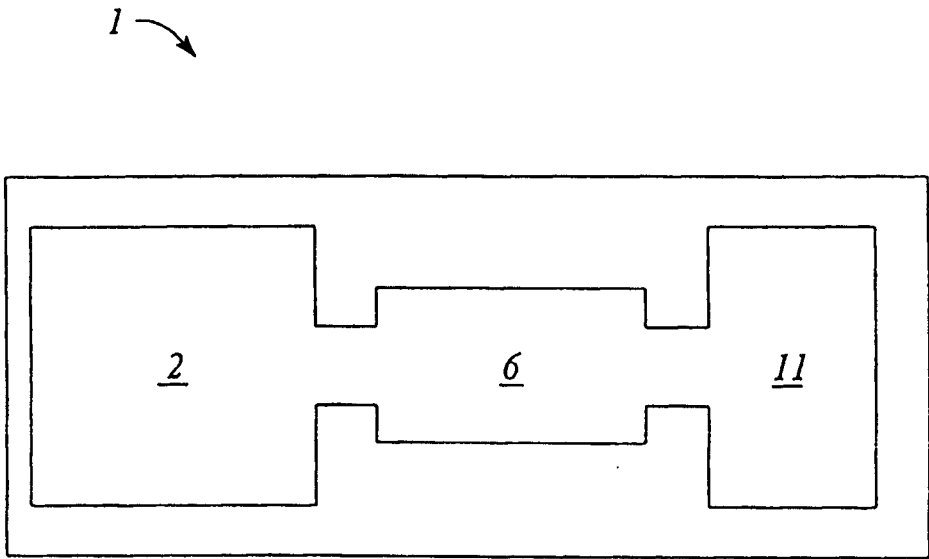


图1

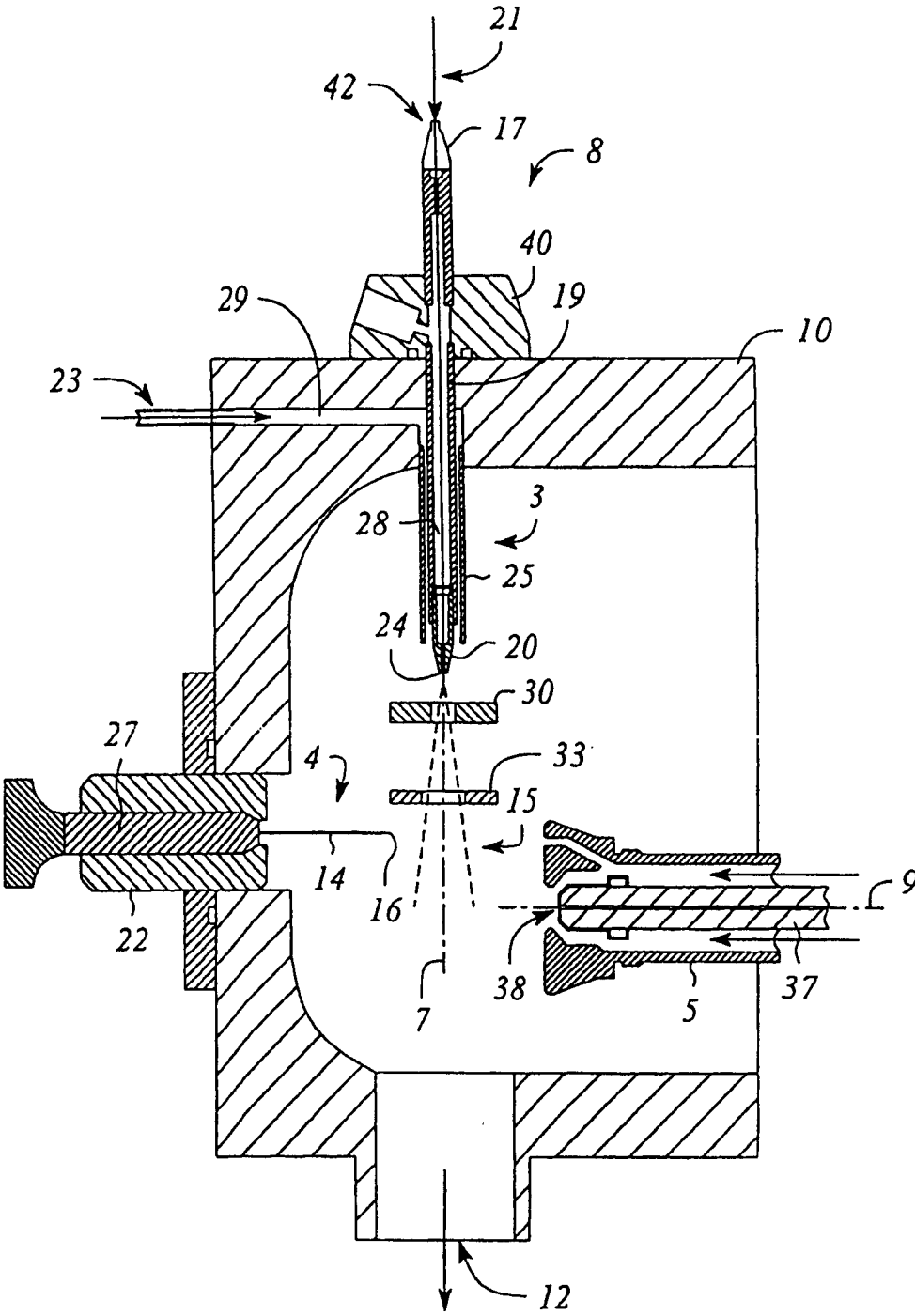


图2

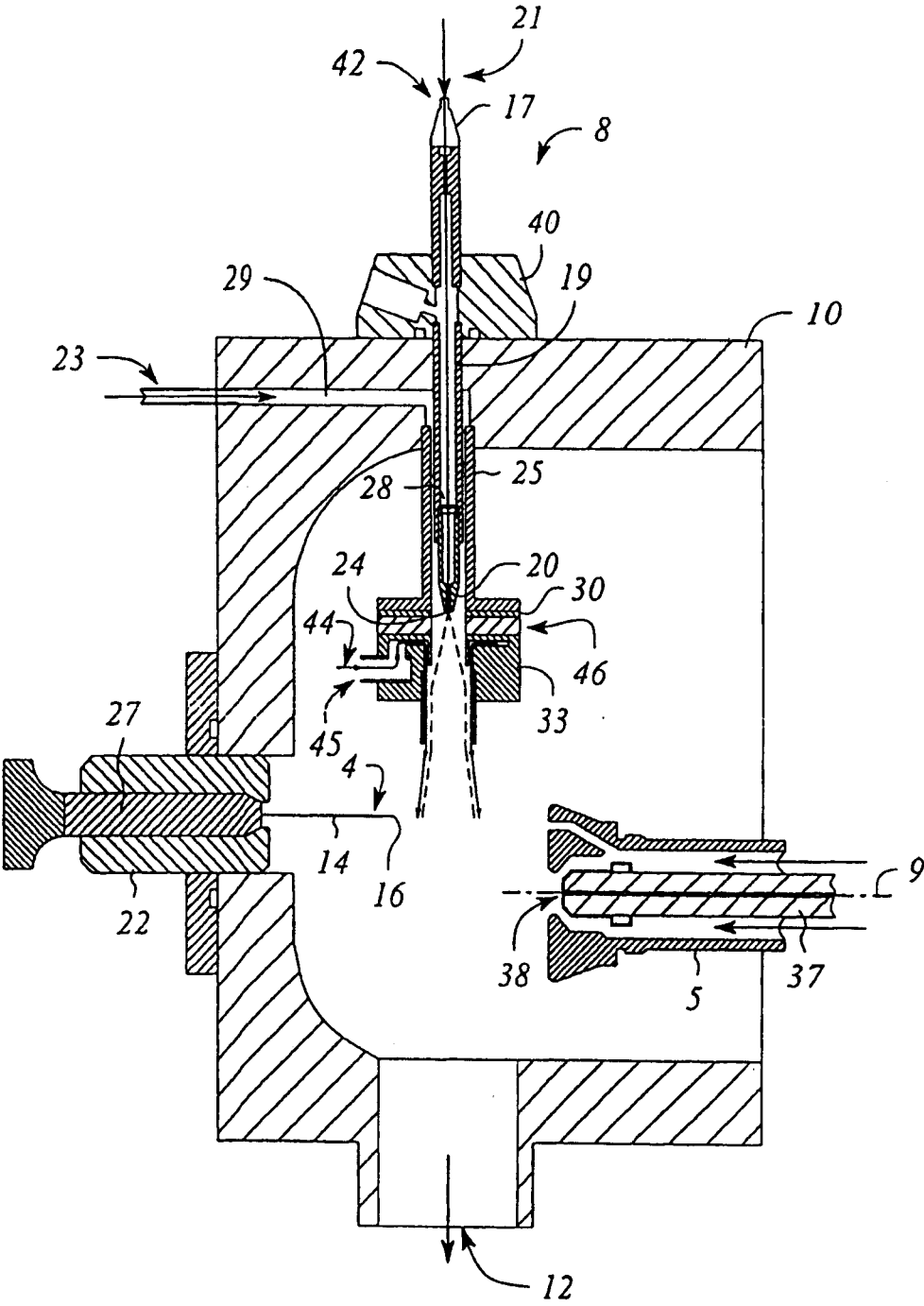


图3

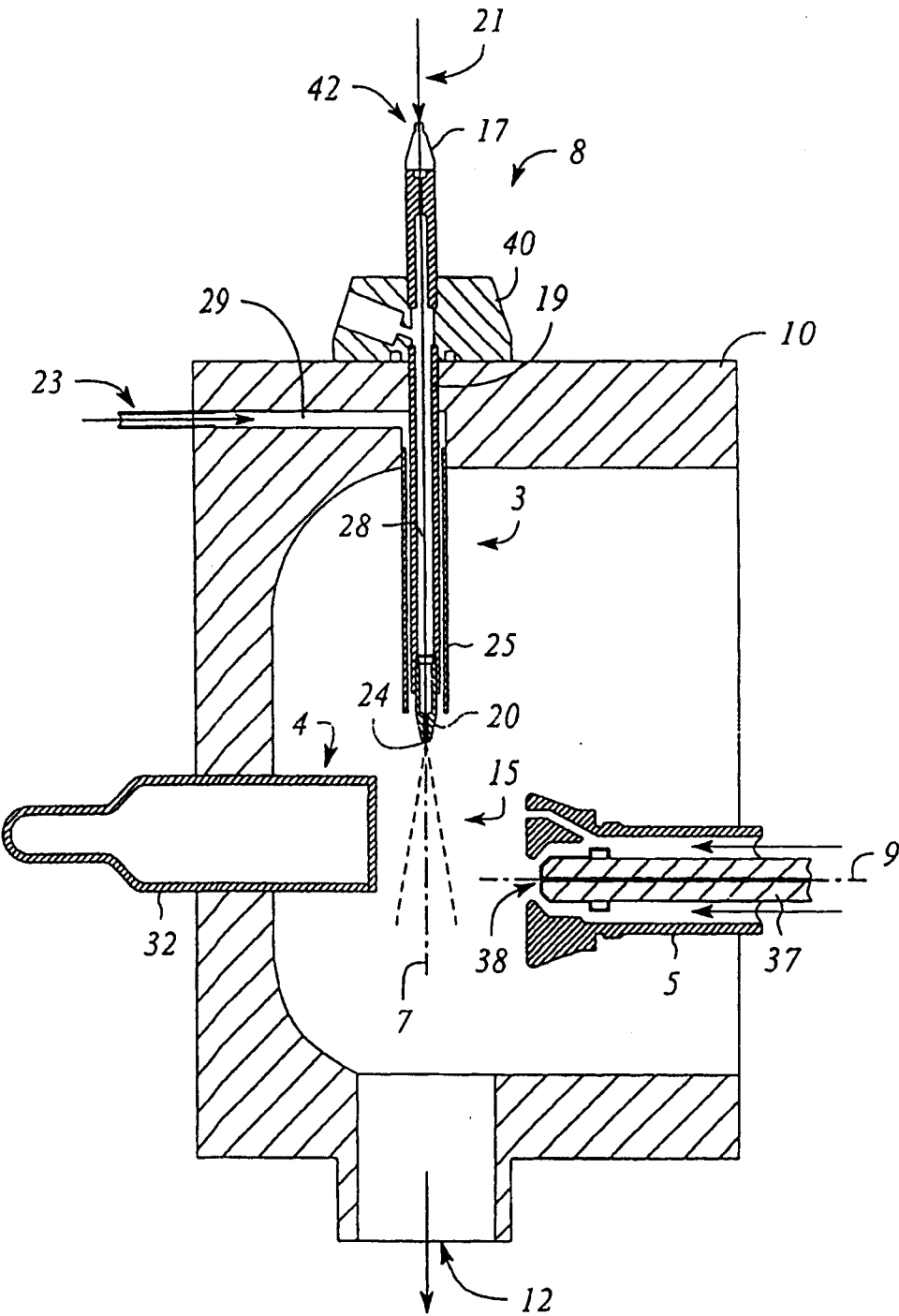


图4

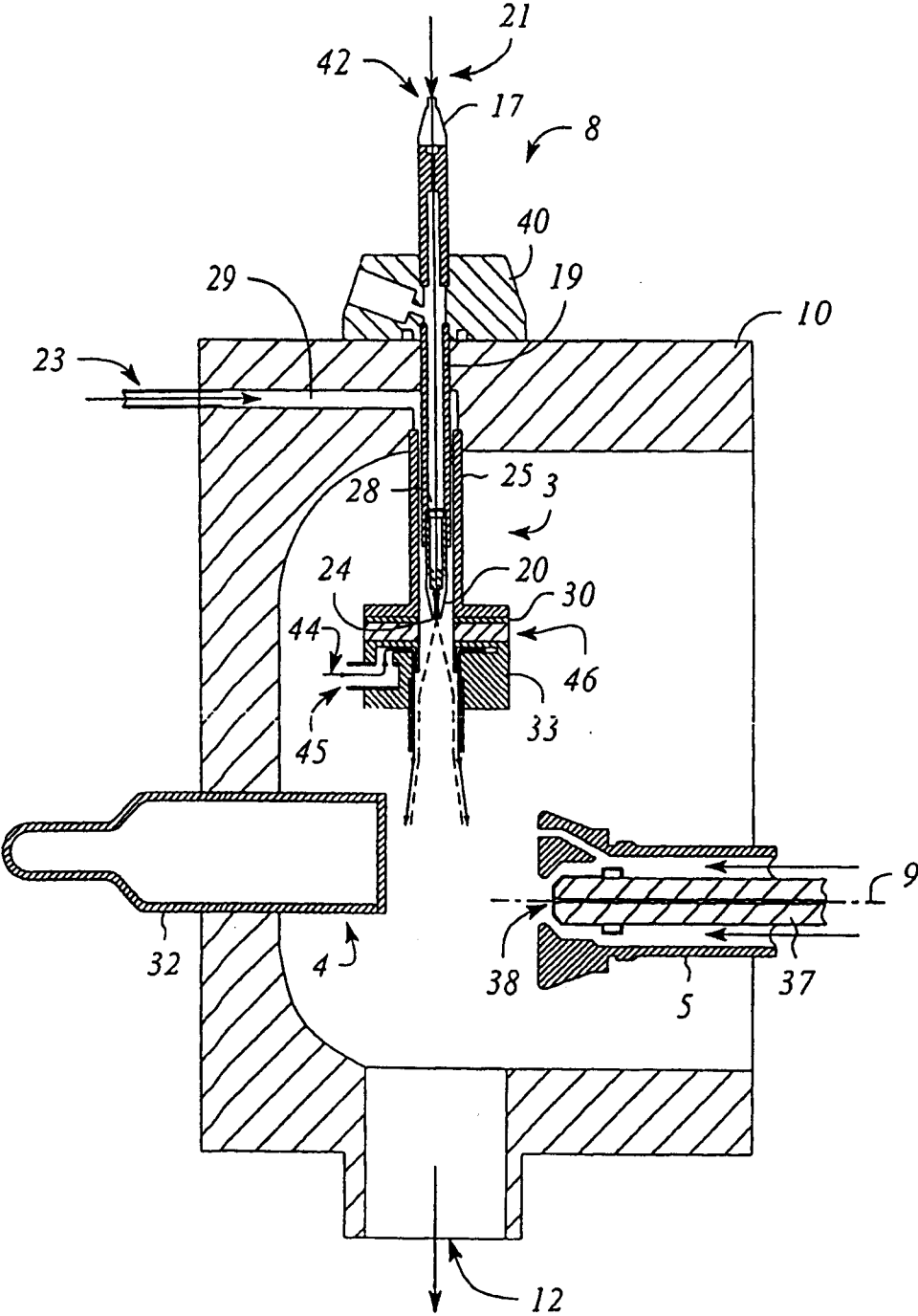


图5

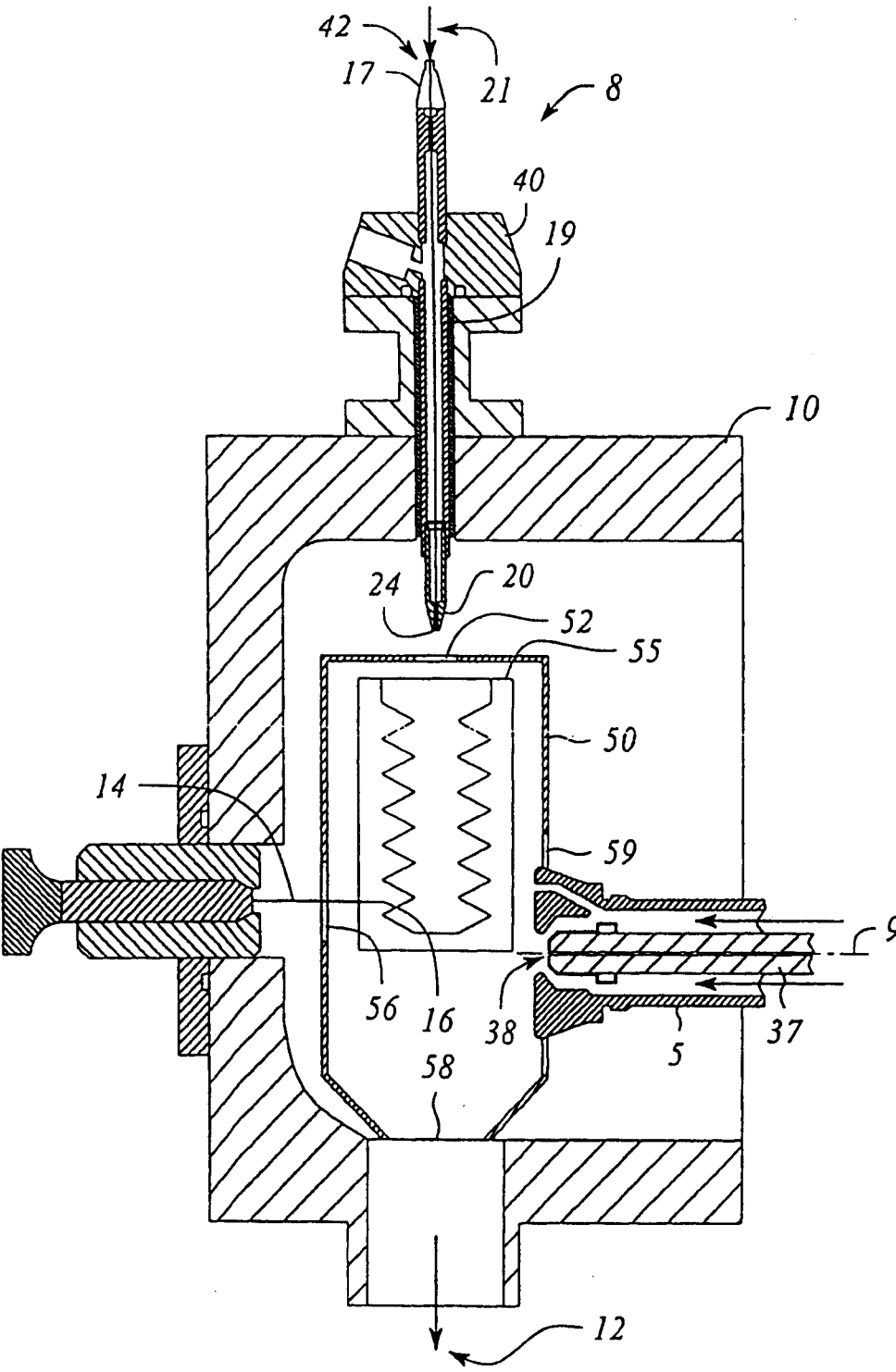


图6

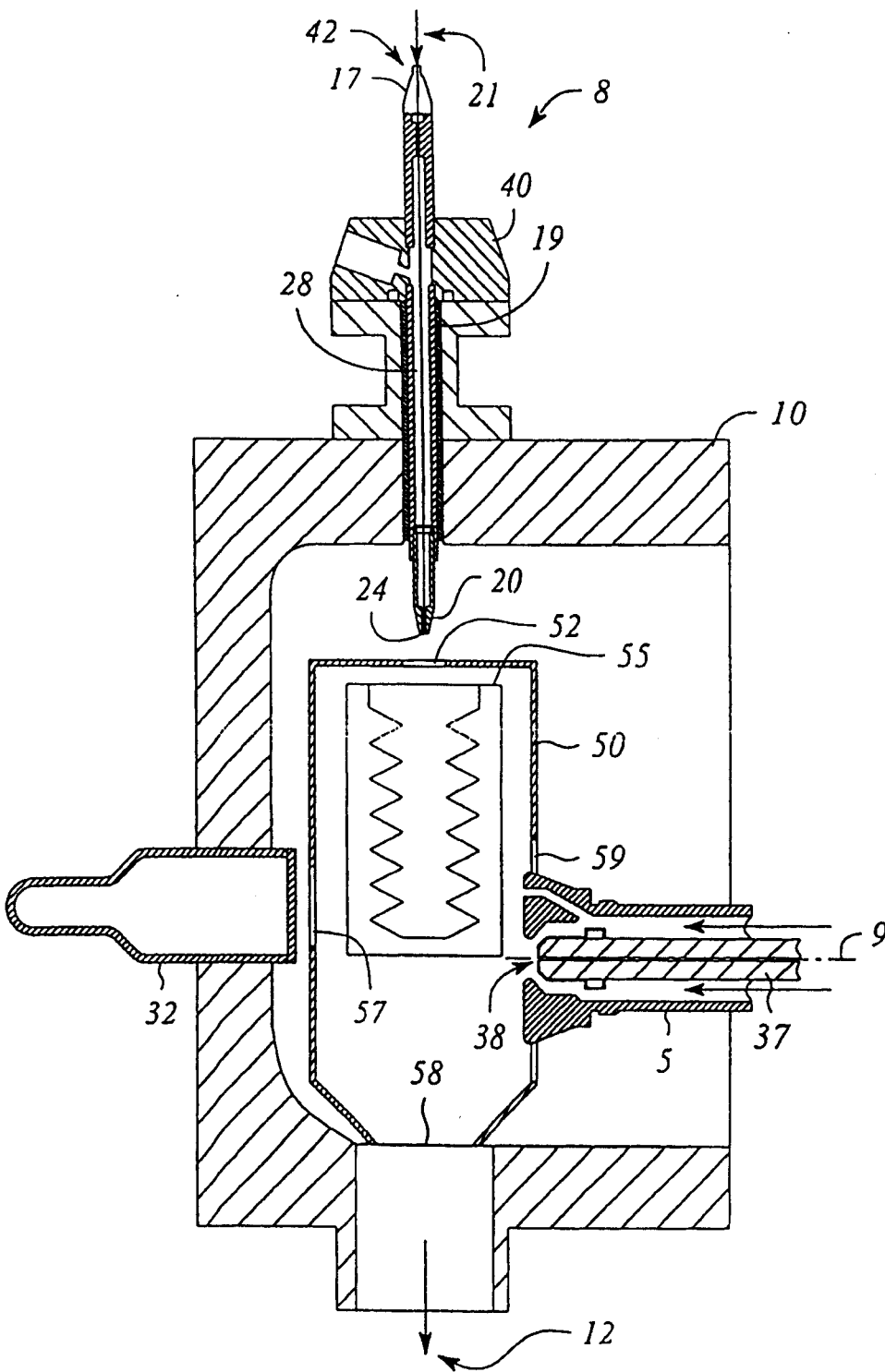


图7

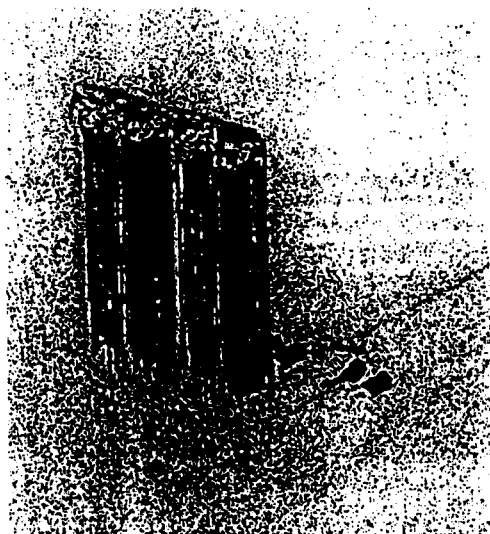


图8A

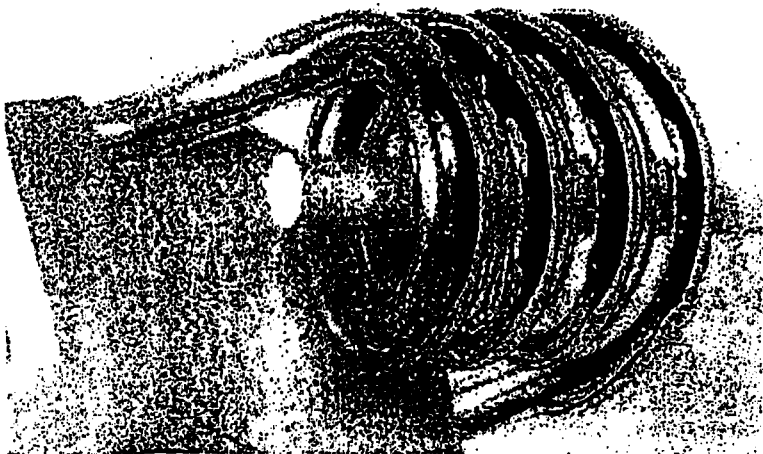


图8B

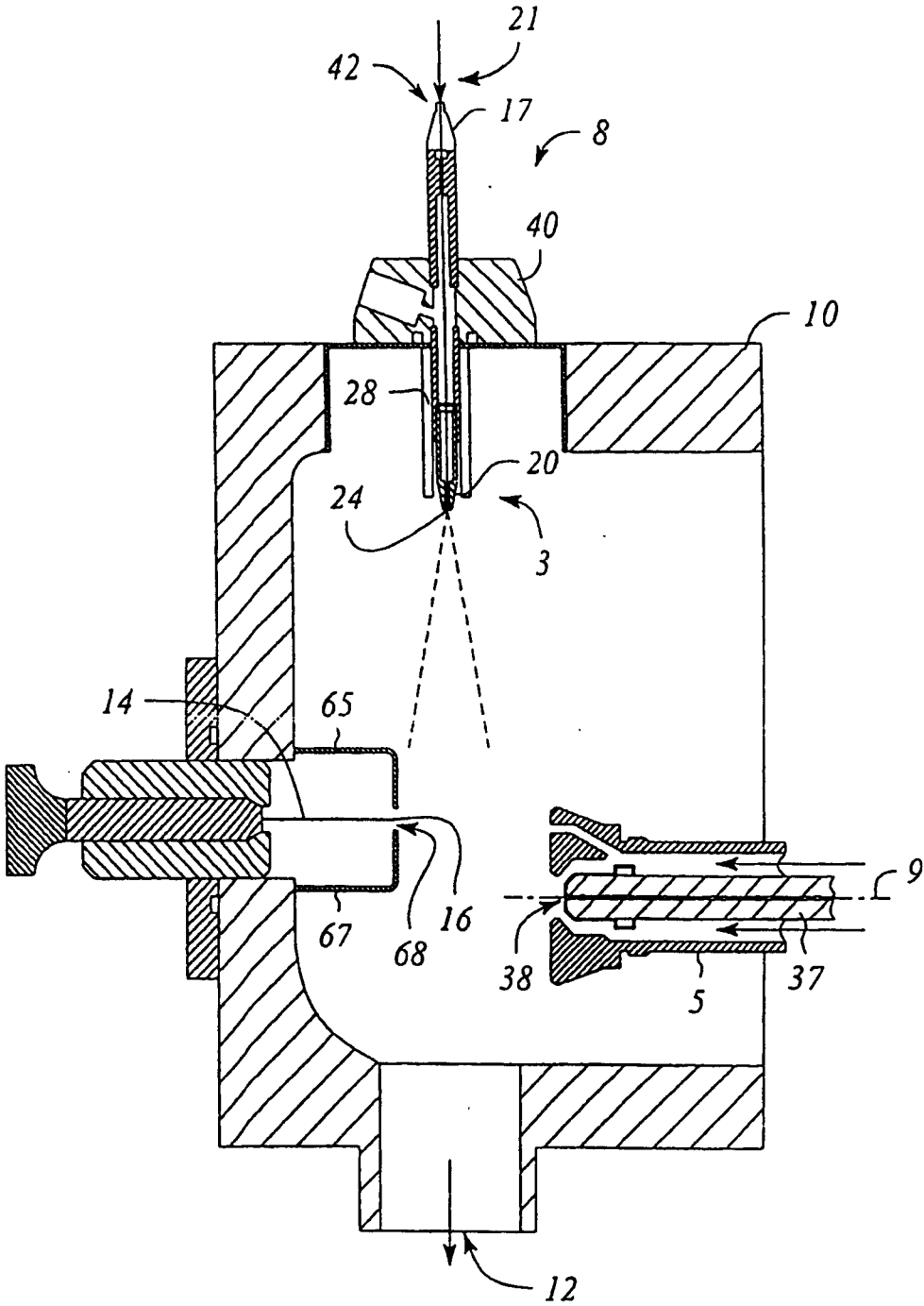


图9

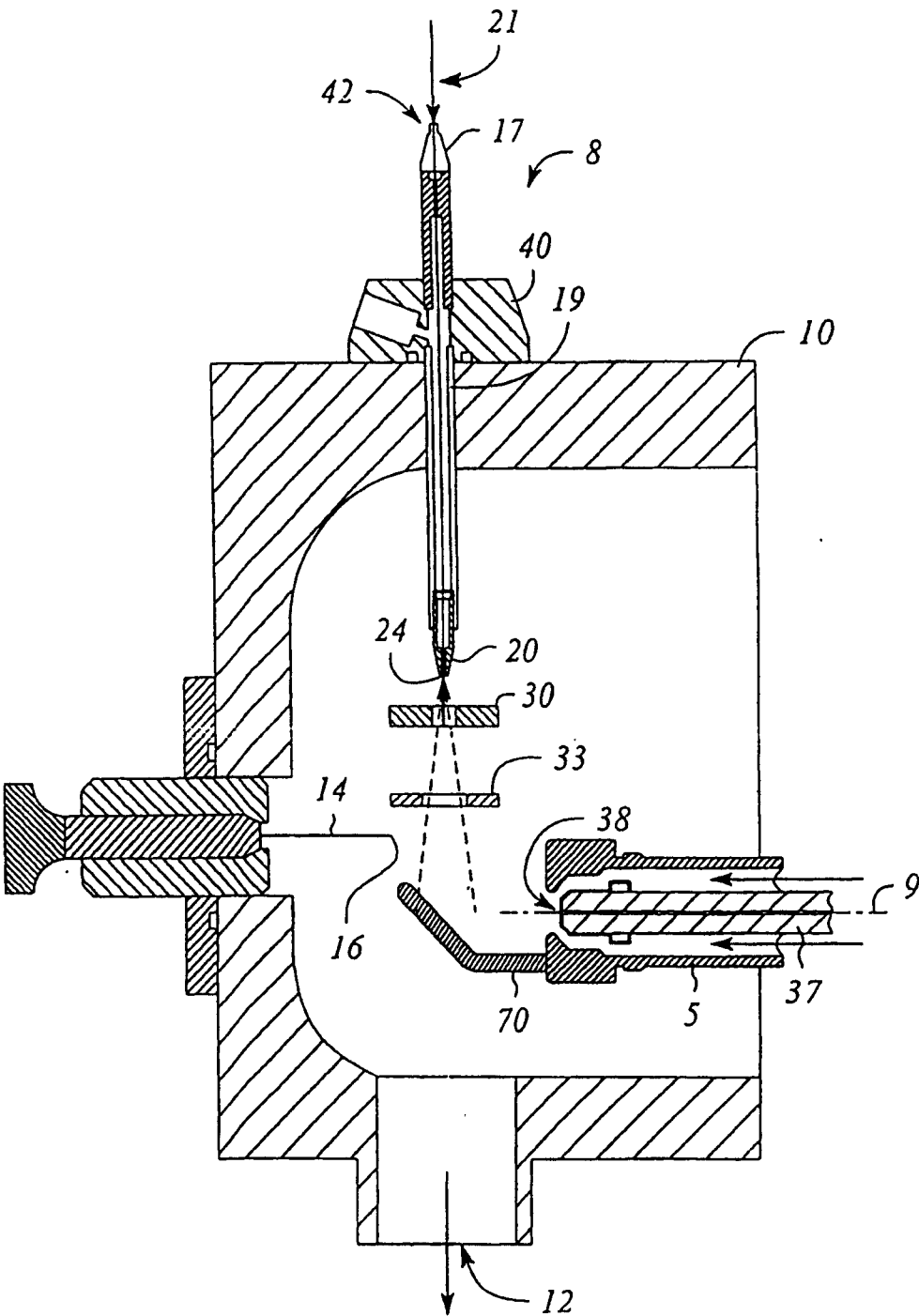


图10

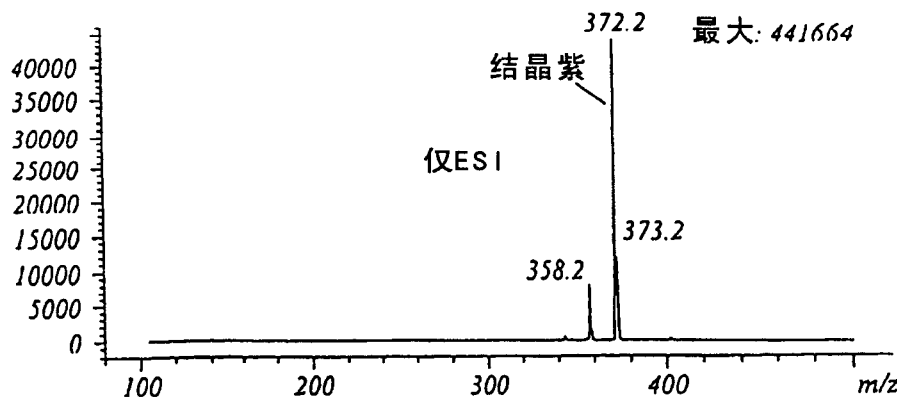


图11A

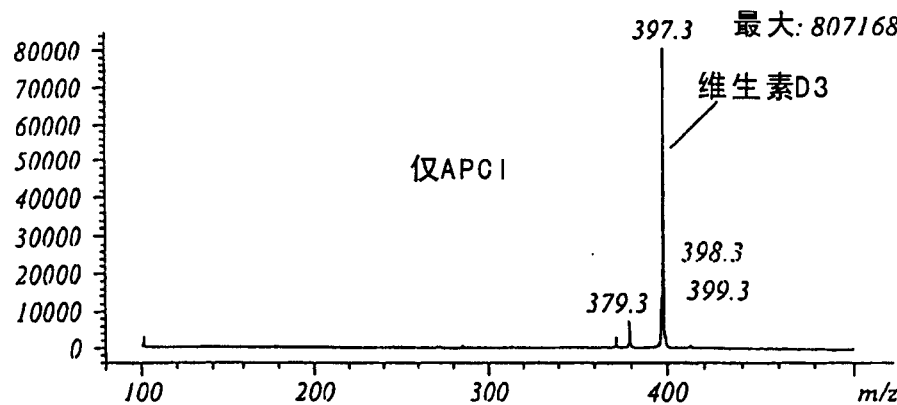


图11B

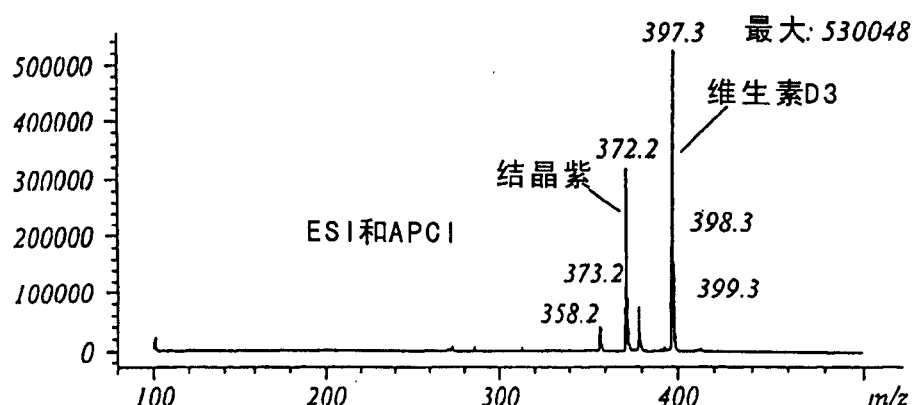


图11C

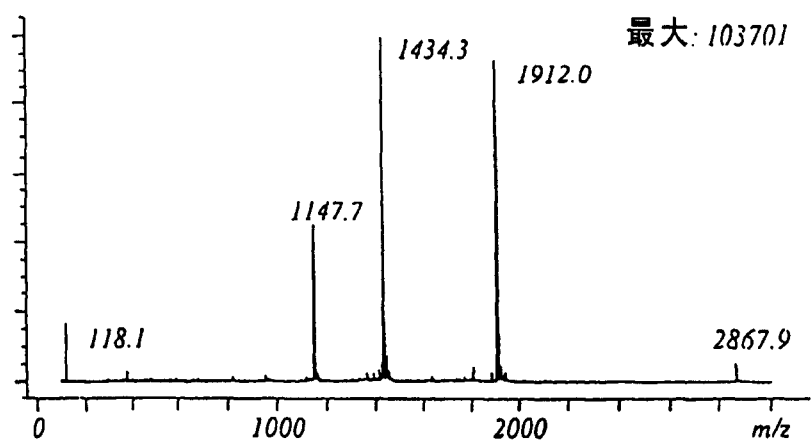


图12A

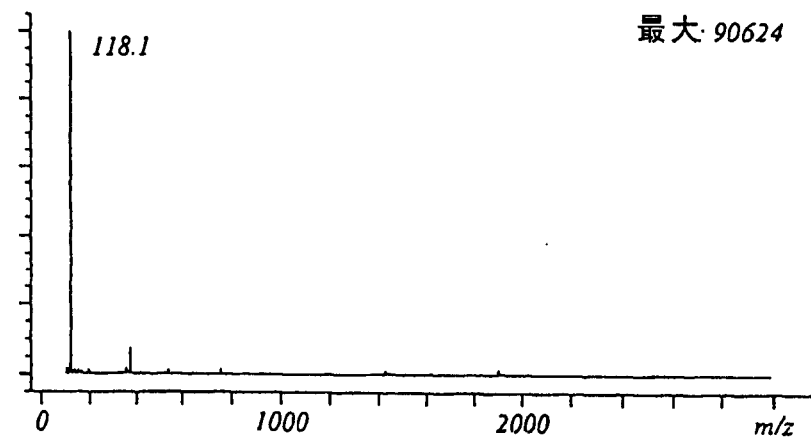


图12B

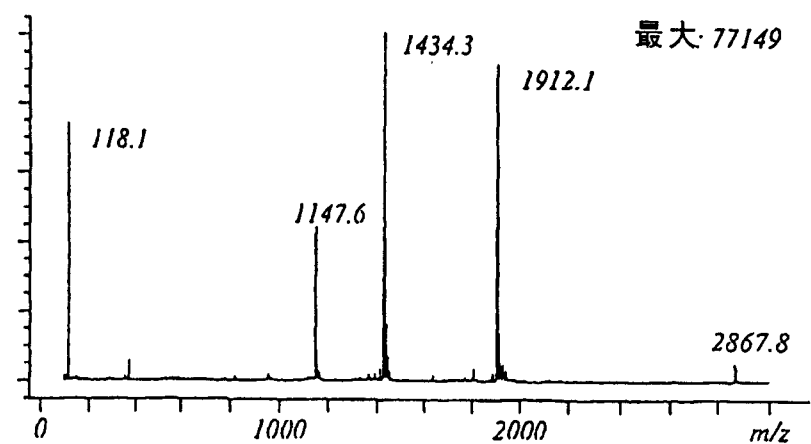


图12C

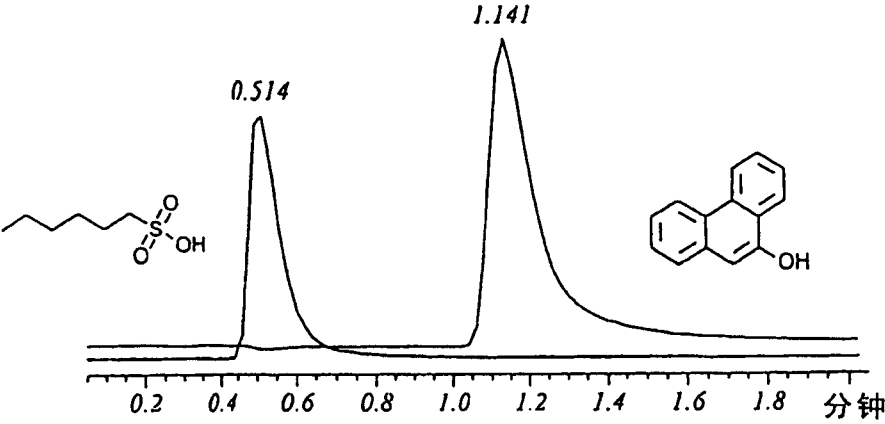


图13A

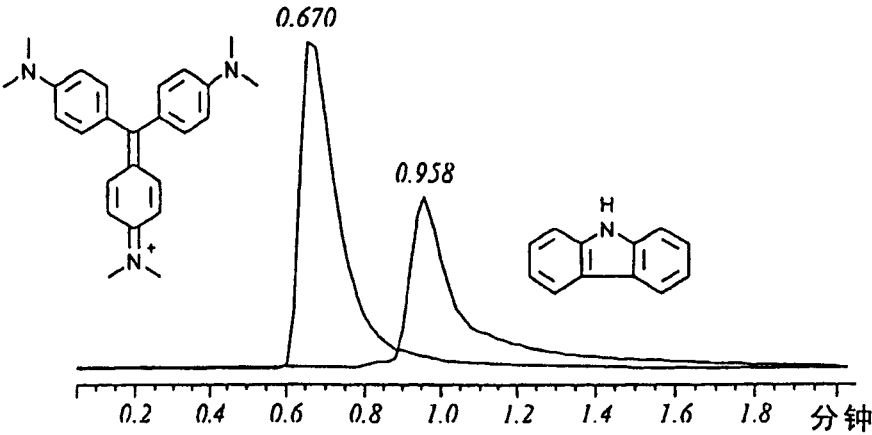


图13B

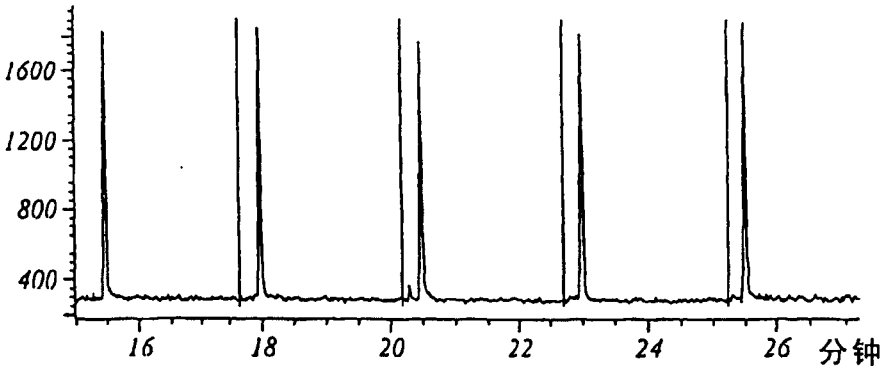


图14A

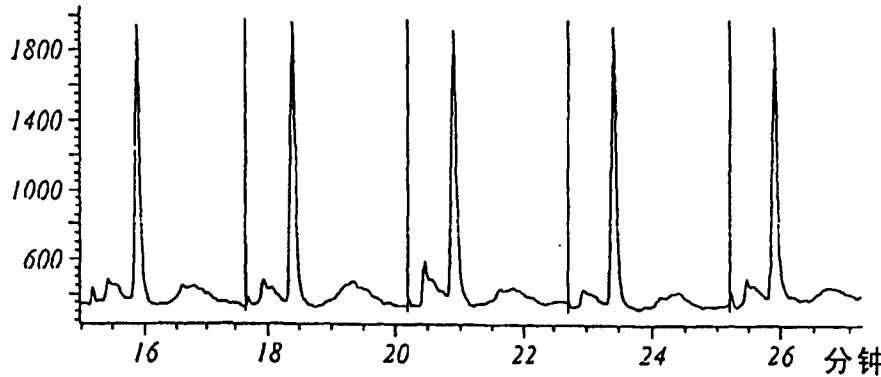


图14B

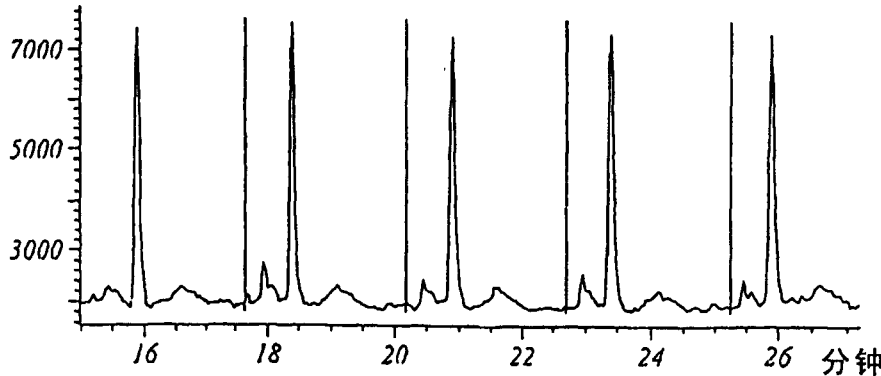


图14C

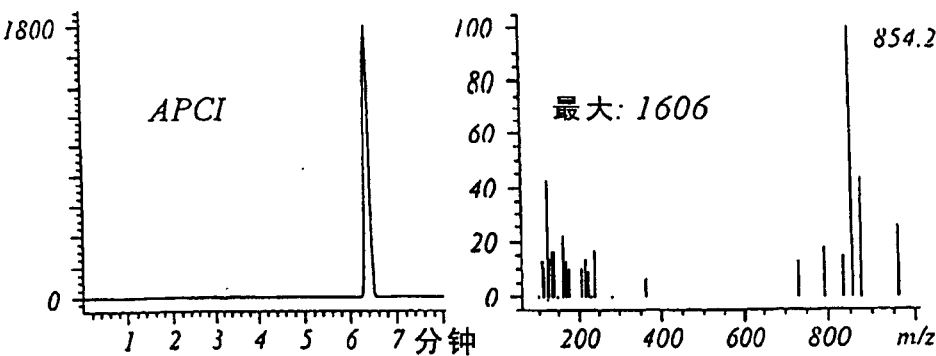


图15A

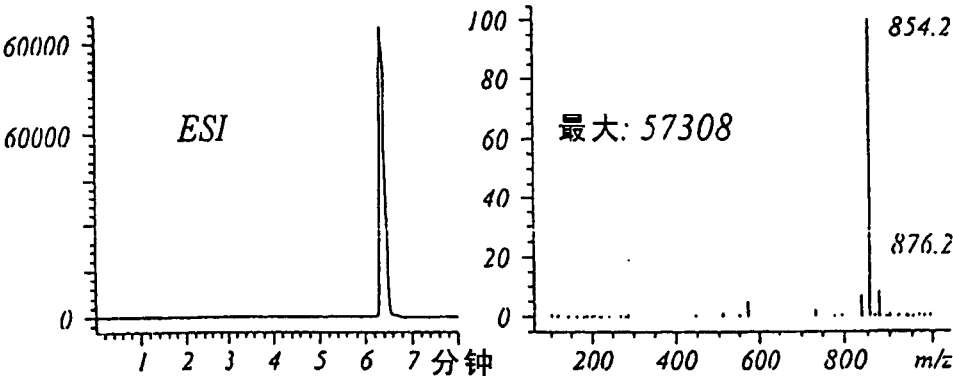


图15B

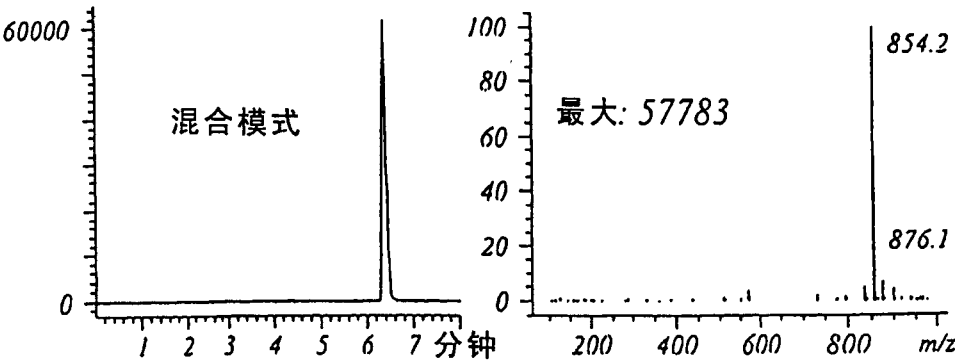


图15C

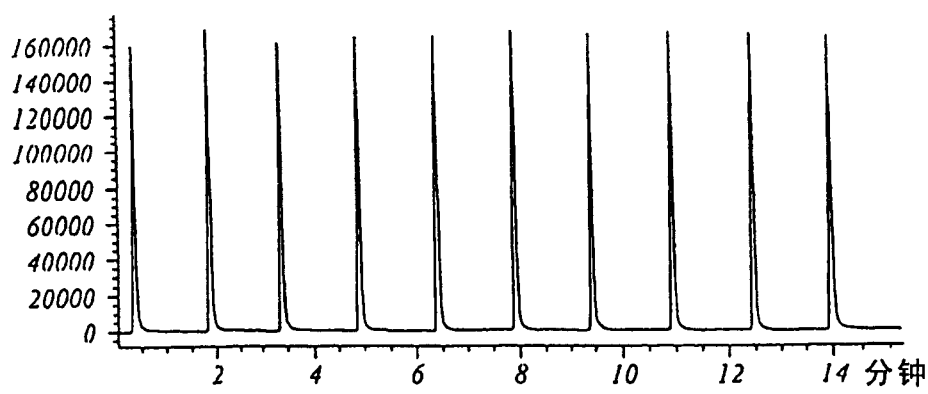


图16A

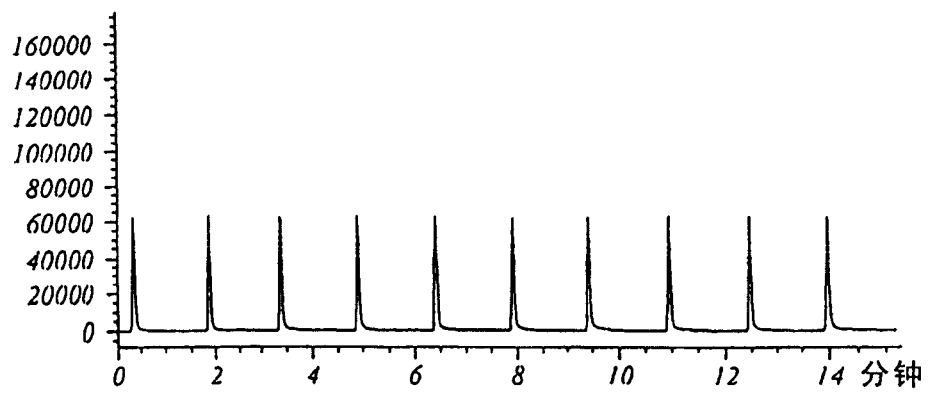


图16B

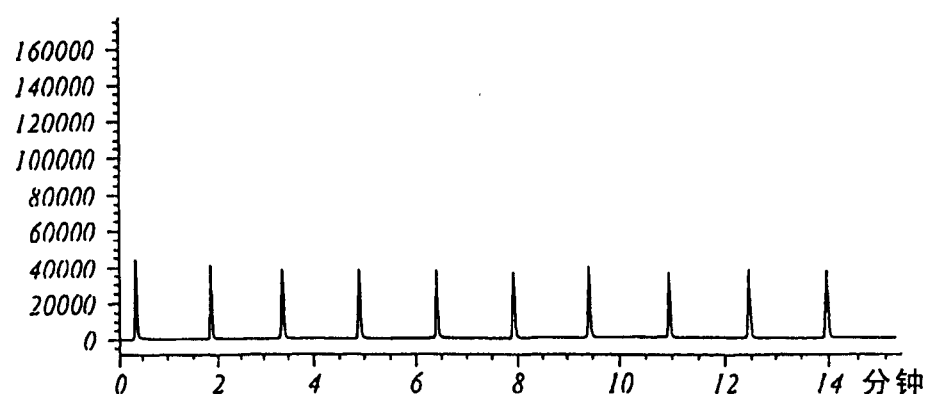


图16C

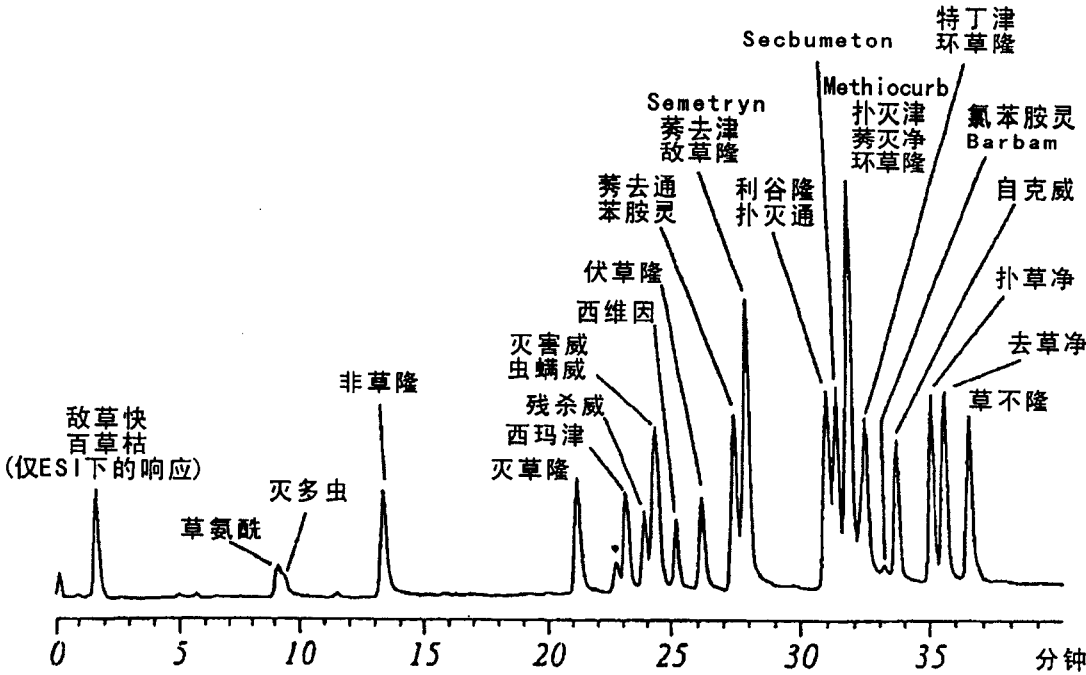


图17A

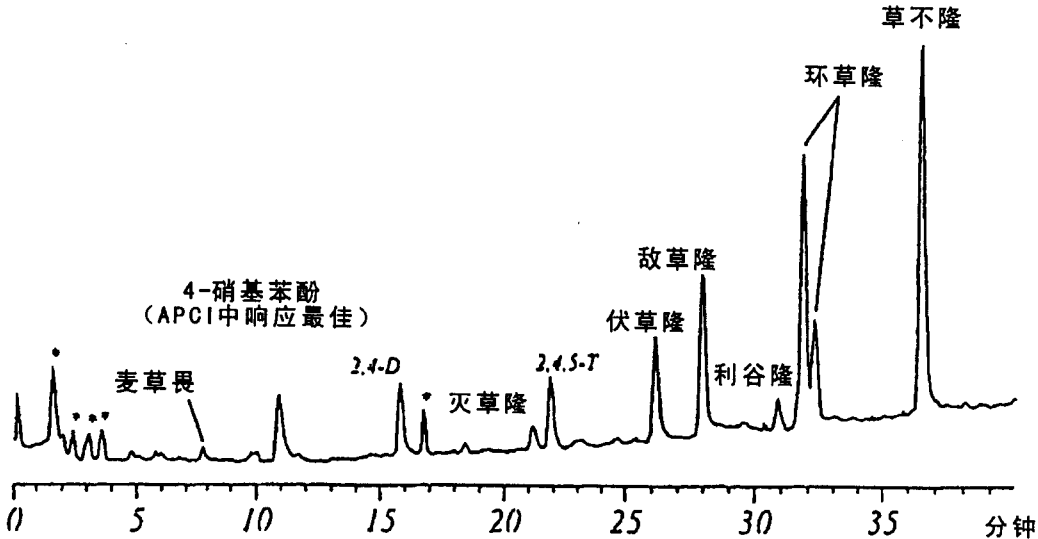


图17B

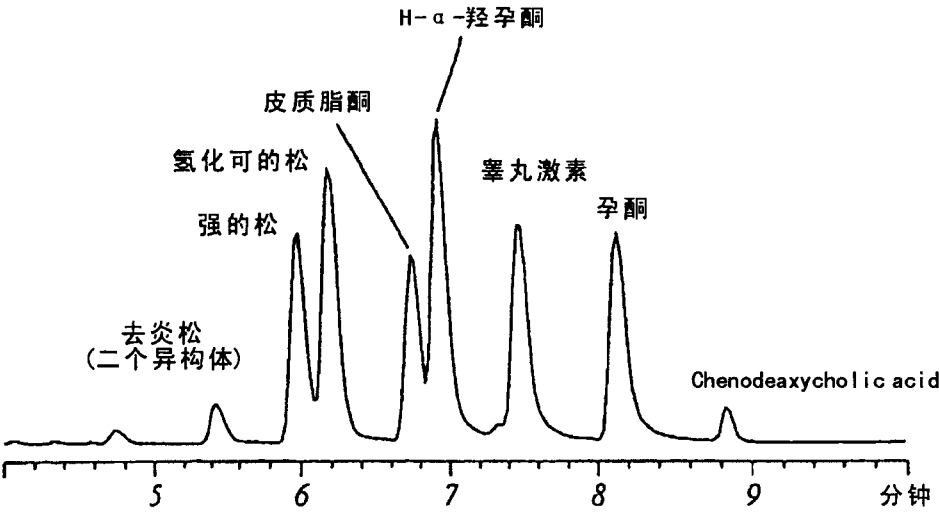


图18A

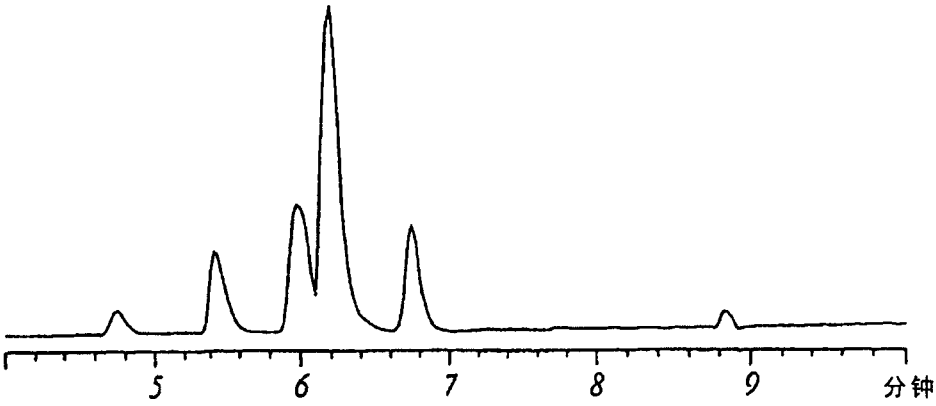


图18B

化合物离子极性	专用APCI		专用ESI		同时	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
乙酰唑胺	0	+	0	+	0	+
4-氨基苯甲酸丁酯	+	0	+	0	+	0
可的松	+	+	+	0	+	+
Gemfibrozil	0	+	0	+	0	+
六氢-2,6-二(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1H,4H,5H,8H-2,3a,4a,6,7a,8a-六氮杂环庚芬-4,8-二酮	+	0	+	0	+	0
氢氟甲噻	0	+	0	+	0	+
吲哚	+	0	0	0	+	0
胆影酸	0	0	0	+	+	+
拉贝洛尔	+	+	+	+	+	+
Lidocaine	+	0	+	0	+	0
桑色素	+	+	+	+	+	+
紫杉醇	0	0	+	0	+	0
苯基丁氮酮	+	+	+	+	+	+
普鲁卡因胺	+	0	+	0	+	0
孕酮	+	0	+	0	+	0
磺胺甲噁唑	+	+	+	+	+	+
妥拉磺脲	+	+	+	+	+	+
尿嘧啶	0	+	0	0	0	+
通过极性检测	67%	56%	67%	50%	78%	61%
通过源检测	89%		89%		100%	

图19

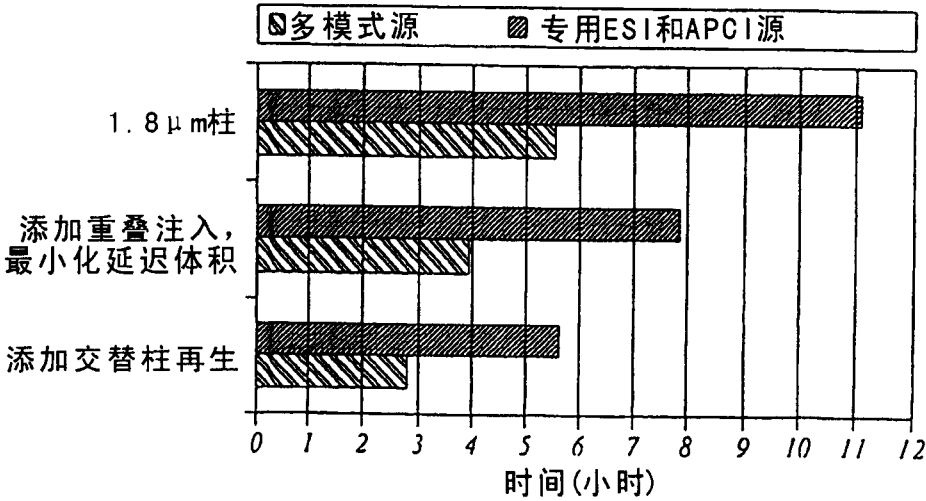


图20